

**Kritische Übersicht über die von den Herstellern
eingereichten Dossiers für die Zulassung von
bestimmten Antibiotika zum nutritiven Einsatz
im Hühnerfutter**

Inge Hein

1974

Aus dem Institut für Krankheiten des Haus- und Wildgeflügels
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. I. Gylstorff

Herausgegeben vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten

Kritische Übersicht
über die von den Herstellern eingereichten Dossiers
für die Zulassung von bestimmten Antibiotika
zum nutritiven Einsatz im Hühnerfutter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von
Inge Hein
aus
Marienwerder/Westpreußen

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. E. Dahme
Referent: Prof. Dr. I. Gylstorff
Korreferent: Prof. Dr. D. Giesecke
Tag der Promotion: 22. 2. 1974



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

Vorwort

Einleitung 1

Material und Methodik 2

I. Carbohydrate 5

a) Streptomycin; Dihydrostreptomycin 6

b) Soframycin 25

c) Lincomycin 57

d) Flavomycin 110

II. Macrocyclische Lactone 150

a) Erythromycin 151

b) Oleandomycin 173

c) Spiramycin 198

d) Tylosin 239

III. Quinone 290

a) Tetracycline 291

1. Chlortetracyclin (CTC) 308

2. Oxytetracyclin (OTC) 361

3. Tetracyclin (TC) 394

IV. Aminosäuren bzw. Peptide 414

a) Penicilline 415

b) Bacitracin 441

c) Virginiamycin 478

Schlußdiskussion 502

Zusammenfassung 510

Summary 511

Abkürzungsverzeichnis 513

Literaturverzeichnis 514

Lebenslauf

Vorwort

Die vorliegende Arbeit war - wie aus deren Umfang ersichtlich - nur mit Hilfe in Form von Rat und Tat kompetenter Fachreferenten zu erstellen.

An dieser Stelle bedanke ich mich sehr für die Themenüberlassung bei Frau Professor Gylstorff. Frau Doktor Gerlach war mir mit tätiger Hilfe Beratung und Initiator zugleich. Hier sei ihr dafür mein ganz besonderer Dank ausgesprochen.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Professor Ullrich und Herrn Professor Kraft für die Möglichkeit, in ihrem Wirkungsbereich die zur Erstellung der Arbeit erforderlichen Aktivitäten entfaltet haben zu können.

Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland und in der Europäischen Gemeinschaft werden Wirkstoffe in nutritiven Dosen als Futterzusatzstoffe zugelassen. Für diese Stoffe muß nachgewiesen sein, daß sie bei der vorgesehenen Anwendung einen sicheren wachstumsstimulierenden Effekt beim Tier erbringen und keine nachteiligen Folgen für die Gesundheit von Mensch und Tier entstehen.

Grundlage für die Beurteilung dieser geforderten Eigenschaften sind umfangreiche Versuchsanstellungen, die von den Herstellern in Form von Dossiers zusammengestellt und bei den Regierungen eingereicht werden. Diese Dossiers sind im Laufe der letzten Jahrzehnte gemäß dem jeweiligen Kenntnisstand und den gestellten Anforderungen eingereicht worden und unterscheiden sich naturgemäß sehr wesentlich voneinander. Will man aber eine vergleichende Betrachtung der einzelnen Substanzen anstellen, dann ist es notwendig, zunächst einen Überblick über die für jede Substanz vorgelegten Daten zu gewinnen.

Mir wurde daher die Aufgabe gestellt, eine Übersicht über die im Laufe der Jahre beim Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten eingereichten Dossiers anzufertigen.

Gleichzeitig sollen die in den Dossiers niedergelegten, sehr umfangreichen und wesentlichen Kenntnisse besser zugänglich gemacht werden, zumal ein großer Teil der Substanzen auch im therapeutischen Bereich Anwendung findet.

Darstellung der über die verschiedenen Substanzen vorgelegten Kenntnisse.

Material

Als Unterlagen dienen die von den Firmen eingereichten Dossiers, die innerhalb eines Jahrzehntes vorgelegt wurden und sich daher naturgemäß bezüglich Umfang und Qualität der vorgelegten Untersuchungen unterscheiden müssen. In der Literatur vorhandene neuere Erkenntnisse wurden vor allem dann zur Ergänzung herangezogen, wenn es sich um umstrittene Fragen handelte. Es war aber nicht der Zweck dieser Arbeit, das vorhandene Wissen aus verschiedenen Quellen ergänzend und vollständig zusammenzutragen. Zunächst sollten die Aussagen der vorgelegten Unterlagen dargetan werden. Soweit andere Literatur herangezogen wurde, wird dies ausdrücklich vermerkt.

Methodik

Um eine einheitliche Beurteilung zu ermöglichen, werden die einzelnen Substanzen in Reihenfolge gemäß dem Vorschlag der WHO (International Center of Information on Antibiotics, Bulletin Nr. 10) geordnet und jeweils nach folgendem Schema abgehandelt:

A. Eigenschaften der Substanz

- 1.) Gewinnung bzw. Herstellung der Substanz
- 2.) Physikalisch-chemische Eigenschaften
 - Strukturformel
 - chemische Summenformel
 - Schmelzpunkt
 - optische Aktivität - UV-Absorptions-Maxima
 - Löslichkeit
 - Stabilität
- 3.) Zusammensetzung des als Futteradditiv verwendeten Präparates - Stabilität des Handelsproduktes
- 4.) Nachweismethoden im Futter und in Erzeugnissen tierischer Herkunft

- 5.) biologische Eigenschaften der Substanz
 - a) mikrobielles Wirkungsspektrum
 - Resistenzentwicklung
 - Kreuzresistenz
 - multiple übertragbare Resistenz
 - Wirkung auf Darmflora
 - b) Pharmakokinetik und Metabolismus
 - Bilanzstudien (evtl. mit Radioisotopen-markierten Substanzen)
 - Resorption
 - Verteilung im Organismus
 - Metabolismus im Organismus
 - Elimination
 - Rückstandsproblem
 - c) pharmakologische Wirkungen
 - d) Toxizität
 - akute Toxizität beim Versuchstier
 - subakute Toxizität beim Versuchstier
 - Verträglichkeit beim Nutztier
 - chronische Toxizität
 - teratogene Wirkung
 - cancerogene Wirkung
 - allergene Wirkung
 - e) Kompatibilität
 - Futterinhaltsstoffe
 - Therapeutika
 - f) mögliche Beeinflussung der Umwelt
 - Abbau im Boden
 - Aufnahme durch Pflanzen

B. Die nutritive Wirkung der Substanz

- a) bei verschiedenen Geflügelarten
- b) Schwein
- c) Kalb
- d) sonstige

C. Homogene Einmischbarkeit ins Futter

D. Bedeutung der therapeutischen Anwendung

- 1.) in der Humanmedizin
- 2.) in der Tiermedizin
- 3.) Beeinflussung der Diagnose

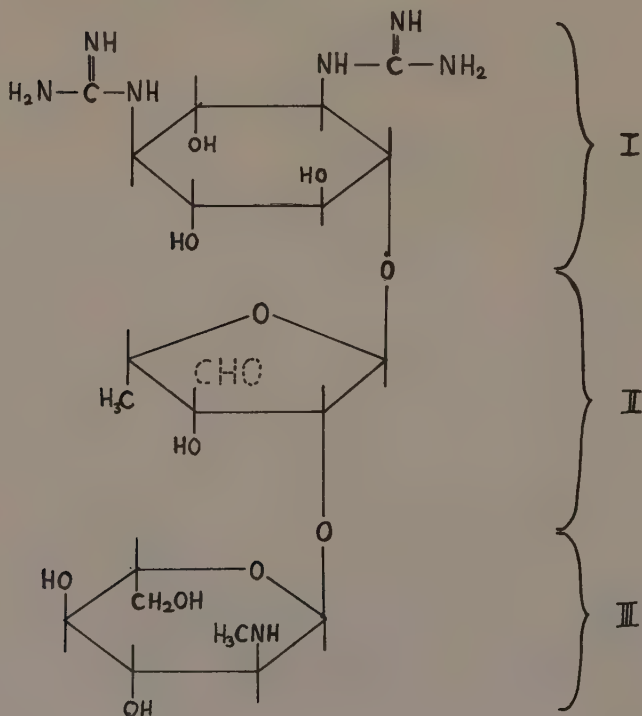
Bei jeder Substanz erfolgt am Ende eine kurze Zusammenfassung.

I. C A R B O H Y D R A T E

- a) Streptomycin; Dihydrostreptomycin
- b) Soframycin
- c) Lincomycin
- d) Flavomycin

Streptomycin und Dihydrostreptomycin

- A 1) Streptomycin ist ein Fermentationsprodukt aus
Streptomyces griseus
Streptomyces bikiniensis
Streptomyces mashuensis
- A 2) Streptomycin ist eine organische Base, die aus folgenden drei Molekülteilen aufgebaut ist:
- I Streptidin
 - II Streptose
 - III N-Methyl-L-glucosamin



- CHO Streptomycin
 Summenformel: $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$
- CH₂OH Dihydrostreptomycin
 Summenformel: $C_{21}H_{41}O_{12}N_7$

Die chemische Struktur beider Antibiotika ist geklärt. Die Löslichkeit ist:

gut in	gering in	schlecht in
Wasser	niedr. Alkoholen	organ. Lösungsmitteln

Durch alkalische Hydrolyse entsteht aus Streptomycin Maltol.

Durch Säurehydrolyse entstehen Streptidin und Streptobiosamin.

Streptomycin reagiert rasch mit Reagentien, die Carbonylgruppen enthalten.

Folgende Substanzen inaktivieren teilweise Streptomycin, aber nicht immer Dihydrostreptomycin:

Oxydationsmittel: Kaliumpermanganat
 Kaliumperjodat
 Wasserstoffsuperoxyd
 Salpetersäure

Reduktionsmittel: Cystein
 Glutathion
 Glucose
 Ascorbinsäure

Carbonylreagentien: Hydroxylamin
 Semicarbazid

folgende Anionen: Nitrat⁻
 Cyanat⁻
 Lactat⁻
 Phosphat⁻
 Citrat⁻ und andere ;
 Kationen: Mg⁺⁺ und K⁺

Inaktivierung erfolgt auch durch Komplexbildung mit Nukleinsäure oder mit Thymonukleoproteiden, sowie durch Harnstoff u.a. Eine Reaktivierung durch Jodin ist möglich.

Als Trockensubstanz ist Streptomycin 2 Jahre stabil (Verlust 0 %).

In Lösung ist die Stabilität pH- abhängig.

pH	Temp.	Stabilität von	
		Strep.	Dihydrostrep.
8,5 < pH < 2	28°C	nicht haltbar	etwas stabiler (bes. i. alk. Ber.)
(Lösge- puffert) { 4 - 7	> 28°C	2 Monate	
4 - 7	4°C	3 Monate	

Kurzfristige Erhitzung: 30 Minuten bei 70°C → stabil
 10 Minuten bei 100°C → Inaktivierung 50%

Handelsübliche, stabilisierte Lösungen von Streptomycin und Dihydrostreptomycin sind 12 Monate haltbar.

Spezifische, Streptomycin inaktivierende Enzyme von Bakterien werden nicht genannt.

Es besteht keine oder nur geringe Beeinflussung durch Eiter, Serum und andere Körperflüssigkeiten. Die Bedeutung der Eiweißbildung beider Streptomycine ist noch

ungeklärt (Mitchell et al., 1958, Weinstein et al. 1958). In therapeut. Bereich (5 - 40 mcg/ml) sind bei Streptomycin

70 - 75 % nicht eiweißgebunden

30 - 25 % eiweißgebunden

und bei Dihydrostreptomycin (Scholtan et al., 1963)

84 - 86 % nicht eiweißgebunden

16 - 14 % eiweißgebunden.

A 3.) Angaben über das Handelsprodukt fehlen. Es wird auch nicht als Einzelsubstanz im Futter nutritiv eingesetzt, sondern stets in Kombination mit Penicillin (s. unter Pen-Strep).

A 4.) Der Nachweis des Streptomycins in Reinsubstanz, in Tierfutter, in Produkten tierischer Herkunft und in Exkrementen und Harn von Tieren gelingt

mit dem Extraktionsverfahren nach folgender
mikrobiologischer Bestimmung:

Es wird mit 0,5n HCl extrahiert, mit Lauge neutralisiert und mit Phosphatpuffer pH 8 verdünnt. Danach wird der Extrakt mit Bac .subt. als Testorganismus mit der von Marten eingeführten Tropfenmethode auf seine Aktivität untersucht.

Im übrigen wird verwiesen auf die Autoren:

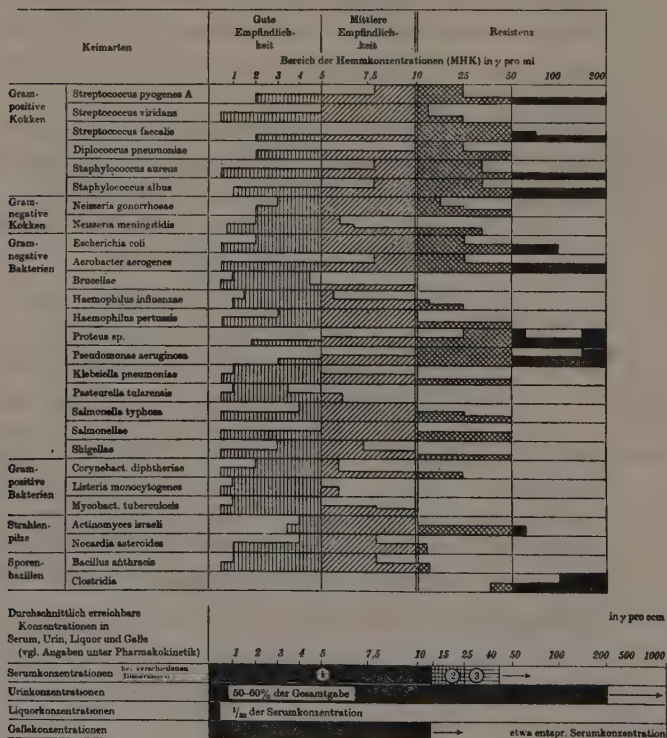
Kissling, R. (1959) und Marten, G. (1964), sowie auf die "Official methods of analysis", Tenth Edition, 1965, Washington, 256 - 261.

A 5)a Der Wirkungsbereich beider Streptomycine ist identisch. Er umfaßt im wesentlichen die gram.-neg. Bakterien und Kokken, weniger die gram.-pos. Bakterien.

Besonders hervorzuheben ist die Wirkung gegenüber Mycobakterien.

Die beiden Antibiotika besitzen keine Aktivität gegenüber Fungi, Protozoen, Rickettsien und Viren.

Streptomycin und Dihydrostreptomycin
Bakteriostatische in-vitro-Wirksamkeit



Walter et al. (1965)

Streptomycin und Dihydrostreptomycin erweisen sich als besonders effektiv im Proliferationsstadium, weniger im Ruhestadium der Bakterien. Unter anaeroben Verhältnissen kommen diese Antibiotika in vitro nicht zur Wirkung.

Eine bakteriostatische oder bakterizide Wirkung wird von folgenden Faktoren mitbestimmt:

- Streptomycinkonzentration
- Proliferationsstadium
- Keimzahl
- Einwirkungszeit

Nur extracellulär gelegene Keime werden von den beiden Antibiotika beeinflusst.

Das Wirkungsoptimum liegt im alkalischen Bereich von pH = 7,5 - 8; bei pH = 5,5 - 6 wird die Aktivität um 90 - 95 % vermindert (Mitchell et al., 1958).

Ursprünglich empfindliche Bakterien können unter Exposition mit Streptomycin sehr schnell resistent werden. Es handelt sich überwiegend um den "one-step"-Typ der Resistenzentwicklung, der außerdem als weitgehend dosisunabhängig gilt (Demerec, M., 1955 u. 1957).

Zwischen beiden Antibiotika, Streptomycin und Dihydrostreptomycin, besteht komplette Kreuzresistenz. Partielle Kreuzresistenz besteht auch zwischen der Streptomycin-Gruppe und der Neomycin-Gruppe sowie dem Viomycin.

Der nutritive Gebrauch in der Tierernährung kann Darmkeime beeinflussen, darunter auch pathogene Vertreter, wie z.B. Salmonellen.

Unter Streptomycin in nutritiver Dosierung wird beim

Geflügel von Starr und Reynolds (1951) das Auftreten von resistenten E.coli-Stämmen bereits nach wenigen Tagen beschrieben. Es ist außerdem eine Verschiebung der autochthonen Darmflora zu erwarten, (exakte Versuche liegen nicht vor), (Antibiotikakolloquium, Paris), bei der die coliforme Flora, darunter möglicherweise auch pathogene Stämme, begünstigt wird.

Neben nur resistenten Stämmen entstehen auch streptomycin-abhängige Varianten, die das Streptomycin als fakultativen oder obligaten Wachstumsfaktor brauchen.

- A 5)b Nach i.v. Applikation werden sehr schnell wirksame Blutspiegel (ab 5 mcg/ml) erreicht. Nach i.m. Applikation wird Streptomycin schnell verteilt. Nach üblicher therapeutischer Dosierung beim Menschen (2 - 20 mg/kg KG) ist die Serumkonzentration der Dosis proportional. Das Serum-Maximum ist nach 1 bis 2 Stunden erreicht.

Nach s.c. Applikation ist die Resorption protrahiert, das Serum-Maximum in der Regel niedriger als nach anderen parenteralen Applikationsarten. Es erscheint erst nach 2 - 3 Stunden.

Die Resorptionsrate nach oraler Applikation ist gering. Meßbare Blutspiegel treten beim Menschen nicht auf. Nur 0,5 - 2% der Gesamtdosis werden mit dem Harn ausgeschieden. Zwischen 70 - 100 % werden in den Faeces nachgewiesen, die eine Konzentration von 8 - 10 mg/g enthalten können. Über das Verbleiben von Differenzmengen liegen keine Angaben vor. Nicht nur die Schleimhäute des oberen Verdauungstraktes sondern auch die rectalen Schleimhäute und die Mucosa der Atemwege ist für Streptomycin nicht penetrierbar.

Die Halbwertszeit im Serum beträgt beim Menschen etwa 2 1/2 Stunden (130 - 190 Min.). Therapeutisch wirksame Konzentrationen nach einmaliger Applikation sind durchschnittlich 8 - 12 Stunden zu beobachten (Kunin et al., 1959).

Die Diffusion des Streptomycins vom Serum in den Liquor cerebrospinalis und in das Kammerwasser des Auges ^{ist} geringgradig (Walter et al., 1965).

Bei Meningitiden werden Liquorkonzentrationen von 10 - 20 (10 - 50)% der Serumwerte erreicht.

Bei frischen, entzündlichen Prozessen der Pleura erreicht die Diffusion etwa 50% der Serumwerte.

In Herzbeutel- und Synovialflüssigkeit diffundieren maximal 20 - 30 % der Serumwerte.

In die Peritonealflüssigkeit können bei Peritonitis 50 - 100 % der Serumwerte diffundieren.

In den fetalen Kreislauf gelangen Konzentrationen bis zu ca. 50% der mütterlichen Serumkonzentrationen.

In Muttermilch wurden gleiche Konzentrationen wie im Serum festgestellt.

Bezüglich der Diffusion in die Gewebe ergeben sich unterschiedliche Konzentrationen, aber im allgemeinen nicht mehr als 30% der Serumkonzentration. Das Lungengewebe wird noch am besten durch Diffusion mit Streptomycin versorgt. Die Diffusionsmenge ins erkrankte Gewebe hängt auch von dem Zustand des Krankheitsprozesses ab.

Ausreichende Diffusion nach parenteraler Applikation findet statt in: Muskulatur, Uterusgewebe, Schilddrüse, Kehlkopf, Darmschleimhaut, Nebenhieren und Lymphknoten,

(evtl. auch in Leber- und Nierenparenchym).

Bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse gilt folgendes: Bei normaler Leberfunktion sind gleiche bis doppelt so hohe Konzentrationen in der Lebergalle wie im Serum zu erwarten (Pulaski et al., 1955).

Nach parenteraler Applikation werden in den Faeces bis zu 2 % der Dosierung wiedergefunden.

Über die Nieren werden etwa 50 - 60% der i.m. gegebenen Dosis in 12 (-14) Stunden durch glomeruläre Filtration eliminiert. (Es findet keine tubuläre Sekretion und Rückresorption statt.) Nach i.v. Applikation finden sich 80 - 100 % der Dosis im Harn wieder; 50 % der Dosis bereits nach 2-3 Stunden.!

"Autoradiographische Verteilungsstudien mit markiertem Streptomycin (und Penicillin)", Hansson et al. (1966), bei der Ratte ergaben keine neuen Gesichtspunkte. Angaben für Nutztiere liegen nicht vor.

Rückstandsuntersuchungen an Schweinen wurden vom Werk unternommen. 16 Wochen lang erhielten Schweine den täglichen Futterzusatz von 1000 ppm Streptomycin. Nach anschließender Schlachtung wurden keine Rückstände im Fleisch nachgewiesen.

Die gleichen Ergebnisse ergaben Versuche mit folgenden kombinierten Futterzusätzen:

- (1 : 5) 50 ppm Penicillin + 250 ppm Streptomycin
- (1 : 10) 50 ppm Penicillin + 500 ppm Streptomycin
- (1 : 20) 50 ppm Penicillin + 1000 ppm Streptomycin.

Andere Untersuchungen zu diesem Problem sind im Dossier nicht vorliegend. Es fehlen Unterlagen für Hühner und Kälber.

A 5.) c Keine Angaben vorliegend

A 5.) d Akute Toxizität

Tierart	Applikation	LD ₅₀
Mäuse	oral	9 000 mg/kg
	i.v.	200 mg/kg
	s.c.	900 mg/kg

in vitro: geringe Toxizität in Gewebekulturen, wobei aber Unterschiede bei einzelnen Zellarten bestehen.

Mäuse tolerieren bis zu 1 000 mg/kg/Tag in geteilten Dosen s.c. 6 Tage lang und 1 500 mg/kg/Tag bei oraler Applikation.

Wiederholte hohe Dosen wurden gut vertragen von Ratten, sowie von Eseln und anderen landwirtschaftlichen Nutztieren.

Für den Menschen ist Streptomycin und Dihydrostreptomycin bei kurzfristiger Applikationsdauer nur wenig toxisch. Es wurden gelegentlich beobachtet: Sofortreaktionen, die 4 (-24) Stunden anhalten können, wie z.B.:

Parästhesien (Gesicht und Hände),
 Schleiersehen,
 leichter Schwindel,
 Benommenheit,
 Mattigkeit.

(Radenbach, 1961; Riches, 1954).

(Diese Reaktionen werden zurückgeführt auf eine Freisetzung von endogenem Histamin aus den Gewebsmastzellen.)

Sehr selten werden Hämopathien beobachtet, wie:

aplastische Anämie, (Nachmann et al., 1962)
 Agranulozytosen,
 Leukopenien,
 thrombozytopenischer Purpura (Welch et al. 1957).

Selten und überwiegend bei Nierenvorschädigungen sind nephrotoxische Reaktionen beim Menschen anzutreffen. Ganz vereinzelt wurden beschrieben:

hepatotoxische Reaktionen,
Skotome, sowie
Augenmuskellähmungen.

Dihydrostreptomycin ist günstiger für lokale Anwendung wegen der starken photodynamischen Wirkung des Streptomycins! (Handbook of Tox., S. 172, Vol. II, Antibiotics, bzw. Spector, W.S., 1957)

Beide Antibiotika wirken selektiv neurotoxisch auf den 8. Gehirnnerv. Streptomycin stört vorwiegend das Vestibularsystem. Die Schädigung ist meist kompensierbar. Dihydrostreptomycin schädigt dagegen irreversibel die Cochlea.

Seit 1953 - 1955 soll diese spezifische Toxizität infolge der hochgradigen Reinigung der Streptomycine geringer sein (Bogen, 1958 und 1959; Ferlinz et al., 1960; Hewitt et al., 1958; Rauch et al., 1960; Mitchell et al., 1958).

Die Erscheinungen von seiten des Nervus stato-acusticus treten vor allem bei Langzeitbehandlung auf. Dies gilt für Mensch und Säugetiere, nicht dagegen für Vögel. Diese sind entweder sehr tolerant gegen Streptomycin (Galliformes, Anseriformes) oder extrem empfindlich (Psittaciden). Letztere sterben meist sofort im Anschluß an i.m. Applikation unter schockähnlichen Erscheinungen.

Versuche zur subakuten und chronischen Toxizität fehlen vollständig. Die Verträglichkeit für das Nutztier ist nicht geprüft. Untersuchungen zu teratogenen und cancerogenen Wirkungen sind nicht vorgelegt.

Allergische Reaktionen sind gelegentlich nach Streptomycin, seltener nach Dihydrostreptomycin beobachtet worden.

Im Gegensatz zu Penicillin, daß dosisunabhängig Allergien hervorrufen kann, soll diese Wirkung beim Streptomycin dosisabhängig sein.

Wenn bei einer Streptomycinbehandlung Fieber als allergische Reaktion auftritt, so gewöhnlich erst in der 2. Behandlungswoche oder noch später. Dieses Fieber wird in der Regel begleitet von anderen Symptomen wie Urticaria, Exanthem, Gelenkschwellungen u.a. (Gronemeyer, 1957).

Schönfeld, W. (1951)^{x)} betont die besonders hohe Allergiepotenz des Streptomycins und Dihydrostreptomycins als Kontaktantigen und bezeichnet es als "obligates" Kontaktantigen.

Hadengue (1949)^{x)}, (zitiert nach Zinzins), und E.A. Brown (1952)^{x)} berichten über eine "derivative" Allergie, d.h. eine Sensibilisierungsmöglichkeit über einen Zwischenträger. Diese Ansicht wird von Gronemeyer (1957) unterstützt.

Die Sensibilisierungschance scheint sich jedoch - im Gegensatz zu Penicillin - durch mehrfache Behandlung nicht zu vergrößern.

C.S. Keefer und W.L. Hewitt (1948)^{x)} beschreiben an Hand von 3 000 Fällen, daß mehr als 90% der allergischen Reaktionen während der 1. Kur auftraten, jedoch bei Wiederholungskuren nur noch in vereinzelt Fällen.

^{x)} Diese Autoren werden von Gronemeyer (1957) in seiner Arbeit zitiert.

Etwa 7 % der Behandelten wiesen um den 7. - 14. Tag Effluoreszenzen wie makulo-papulöse und urtikarielle Exantheme auf, häufig begleitet von Fieberanstieg, jedoch gingen diese Erscheinungen vorüber, sodaß in etwa 70% der Fälle eine Weiterbehandlung mit Streptomycin möglich war ("erloschene" allergische Reaktion).

Gronemeyer verneint eine Gefahr durch schwere anaphylaktische Schockerscheinung^{en} während Streptomycinbehandlungen mit Ausnahme bei nicht richtig erkanntem Kontaktekzem.

- A 5)e Es werden keine Experimente zur Verträglichkeit mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutica vorgelegt. Streptomycin darf nicht kombiniert werden mit Tylosin bei Gänsen, (Gylstorff, 1970; 1969 Vortrag in Belgrad). Sonst keine Unterlagen.
- B Über die Verwendung des Streptomycins als alleiniger antibiotischer Futterzusatz liegt nur ein Versuch vor (nach Dossier des Werkes). Dieser Versuch wurde an 10 Schweinen durchgeführt und zwar im Rahmen einer Versuchsreihe, bei der auch Penicillin und Pen-Strep-Gemisch als Futterzusatzmittel geprüft wurden (s. Tab. 188, S. 439). Hier sei nur erwähnt, daß nach 5,5 ppm Streptomycin - Futterzusatz die durchschnittliche tägl. Gewichtszunahme, prozentual zu den Kontrolltieren gesehen, um 45,6 % gesteigert wurde. Die Futterverwertung war dazu um +20,7 % gegenüber der der Kontrolltiere verbessert! Demnach dürfte es sich um keine normale Aufzucht gehandelt haben.
- C Keine Angaben vorliegend

D 1.) Streptomycin wird in der Humanmedizin wegen seiner möglichen toxischen Reaktionen und der weitgehenden Resistenz medizinisch wichtiger Bakterien nur für Spezialindikationen benutzt. Es ist auch heute noch für die Tbc-Therapie unentbehrlich.

D 2.) In der Veterinärmedizin werden Streptomycine bei landwirtschaftlichen Nutztieren (außer Geflügel) überwiegend in Kombination mit Penicillin angewendet. In der Massengeflügelhaltung ist es bei systemischen Erkrankungen wegen der Notwendigkeit parenteraler Applikation kaum in Gebrauch.

Die orale Verabreichung ist indiziert bei Vibriosis und ulcerativer Enteritis. Als Spezialindikation gilt die Behandlung von Haemophilus-Infektionen.

Diskussion

Die physikalisch-chemischen Charakteristika sind annähernd ausreichend dargestellt. Dagegen werden biologische Eigenschaften sehr lückenhaft aufgeführt. Es fehlen experimentell unterstützte Angaben über Resorption, Verteilung, Metabolismus, Elimination und Rückstände bei den wichtigsten Nutztierarten. Dasselbe gilt bezüglich der Toxizität und des nutritiven Effektes. Da Streptomycin als Einzelsubstanz nicht eingesetzt wird, erfolgt eine Diskussion im Zusammenhang mit dem Kombinationspräparat Pen-Strep.

Penicillin - Streptomycin - Kombination

Die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Gemisches werden nicht mehr gesondert abgehandelt. Es liegen hier die Aufgaben über die Einzelsubstanzen vor. Für bestimmte Eigenschaften wurde geprüft, ob sie sich durch die Kombination verändern.

In dem sogenannten Pen-Strep liegen Penicillin und Streptomycin in dem Mischungsverhältnis 3:7 vor, das Penicillin als Prokainsalz von Benzylpenicillin, das Streptomycin als Sulfatsalz. Der Reinheitsgrad der Penicillinkomponente entspricht den Forderungen der Niederländischen Pharmakopoe mit einem Gehalt von über 950 E/mg. Beim nutritiven Einsatz werden Sterilität und Pyrogenfreiheit nicht gefordert. Für das Streptomycin gelten ähnliche Bestimmungen. Es wird ein Reinheitsgrad von mindestens 87 % verlangt. Die im Gemisch enthaltenen organischen und anorganischen Begleitsubstanzen sind Nebenprodukte aus der Fermentation des Streptomycins wie: H_2O , $CaSO_4$, NaCl und Streptidin. Sie dürfen maximal 12,5 % des Streptomycinanteils ausmachen.

Die Zufütterung des Pen-Strep übt einen positiven Einfluß auf Wachstumsgeschwindigkeit, Futterverwertung und Allgemeinbefinden von Mastschweinen und -kälbern aus.

Die gleichzeitige Verabreichung von Pen^u-Strep im Verhältnis 3:7 in einer Dosis von 10 ppm beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften der Einzelkomponenten und die Metabolisierung des Penicillins nicht.

Die von Hansen (1964), Pedersen (1965) und Jepsen (1967) gemessenen Penicillin-Rückstände entsprechen denen nach alleiniger Penicilllingabe, und die von Frik (1961) be-

stimmten Blutspiegel beim Schwein sind ebenfalls gegenüber der alleinigen Gabe von Penicillin unverändert.

Im Gegensatz zur Wirkung der Einzelkomponenten hat die Kombination von Penicillin und Streptomycin eine deutliche synergistische Wirkung (Manten, 1960). Es ist jedoch nicht bekannt, ob und gegebenenfalls wie sich dieser Synergismus in unterschiedlichem Maße - verglichen mit der Gabe der Einzelkomponenten - auf die Darmflora auswirkt.

Nach Manten (1964) und Edwards (1961) wird eine Änderung der Darmflora nach Pen-Strep - Gaben beobachtet. Einzelheiten über quantitative und qualitative Keimverschiebung sind im Dossier nicht genannt. Manten berichtet zwar über Pen-Strep resistente Keime in der Darmflora, er hält aber die nutritive Dosis für zu gering, um eine direkte Selektion solcher resistenter Keime zu induzieren. Edwards glaubt, daß nach Absetzen der nutritiven Applikation in wenigen Tagen eine "normale" Darmflora wieder hergestellt wird.

Die Meinung der beiden Autoren hat sich durch Angaben in der Literatur aus den letzten Jahren nicht ganz bestätigen lassen. Resistente Darmflora - Komponenten können sich über Monate in einer Herde halten, auch wenn nach Absetzen nutritiver Antibiotikagaben die Zusammensetzung der Darmflora rein zahlenmäßig wieder als "normal" zu betrachten ist (Steffen und Bulling, 1972).

Die Untersuchungen über die Toxizität, teratogene und cancerogene Wirkung sind schon für die Einzelsubstanzen mangelhaft und fehlen für die Kombination vollständig. Wie weit sich die allergenen Komponenten von Penicillin und Streptomycin gegenseitig beeinflussen können, ist

nicht untersucht.

Über die Kompatibilität wird nur 1 Arbeit vorgelegt:
Über die Verträglichkeit von Pen-Strep mit Kupfersulfat (Bowen, 1971)

Der Zusatz von 0,025 , 0,05 oder 0,1 % Kupfersulfat zu einem Futter, das 22 ppm Pen-Strep (1:3) enthielt, bewirkte eine verminderte Körpergewichtszunahme bei Putenküken in Batteriehaltung. Wenn der gleiche Kupfersulfatzusatz ohne gleichzeitige Antibiotikagabe verabreicht wurde, blieb die Gewichtsreduktion aus. Zum Wirkungsnachweis liegen Untersuchungen an Schweinen vor, die sich, in Serien geordnet, über mehrere Jahre erstreckten:

- 1) 14 Versuche über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren,
- 2) 24 Versuche über einen Zeitraum von 1 3/4 Jahren,
- 3) 12 Versuche - ohne Zeitraum-Angabe.

Versuchsdurchführung und Ergebnisse sind aus Tabellen 1 und 2 zu ersehen.

Diskussion

Bezüglich der Charakteristika der einzelnen Substanzen wird auf die ^{se)}verwiesen. Insgesamt sind für die Beurteilung des Rückstandsproblems notwendige Experimente nicht oder nur mangelhaft vorhanden. Eine Absicherung gegenüber dem Konsumenten ist experimentell nicht gegeben, sie wird durch die allergische Komponente beider Substanzen weiter belastet. Die Wirksamkeit beim Nutztier ist (nach Dossierangaben) für Schweine ausreichend belegt, während die durch Krankheiten stark gestörten Kälberversuche nicht aussagefähig sind. Broilerversuche sind im Dossier nicht vorliegend.

Tierart: Schwein (Holländ. Fleischschwein aus Herdbuchzucht)

Tab. 1

Tiermaterial			Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserg.)			Kontrollen und Allgemein- Daten
Zahl/ Gruppe xwdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. - KG	Dosis- (ppm)	Futterart	Haltungsform	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt-Futter- wirkgs verwer- -zeit tung	
6 x 2 (insges. 14 Vers)	-	23,4 kg	10)*	handels- übliche Futterra- tionen	Buchtenhal- tung mit individueller Fütterung	9 Wo	+ 12,1)**	1. Mast- periode) + 5 **	K: A-KG 23,4 kg E-KG 52,4 kg ø tgl. KG-Zunahme 460 g FV: 2,80
						15,5 Wo	+ 7,6)**	+ 1,3	K: E-KG 83,9 kg ø tgl. Zunahme 559 g FV: 3,02
									Krankheiten: überwiegend Diarrhoe und sog. Viruspneumonie; Testgruppen wiesen 45 % weniger kranke Tiere auf.
10 - 12 x 2 (insges. 24 Ver- suche)	-	22,3 kg	10)*	s.o., zusätzlich 0,1 % CuSO ₄	einfache Stal- lungen mit na- türlich. Belüftg. (bei 9 Vers.)	ø 57,5 Tage	+ 5)**	1. Mast- periode) + 3,2 **	K: A-KG 22,2 kg E-KG 50,7 kg ø tgl. Zunahme 496 g FV: 2,69
					Ställe mit Extra- einrichtung für Isolierg.u. Lüftg. (8 Versuche)	ø 103,4 Tage	+ 3)**	+ 1,7)**	K: E-KG 84,6 kg ø tgl. Zunahme 604 g FV: 3,05
					Gruppenfütterung				Die Testgruppen wiesen 44 % weniger kranke Tiere auf.

)* Pen-Strep (3:7)

)** Statistisch gesicherte Differenzen

Soframycin R - syn. Framycetin,

Neomycin B (mit etwas C),
Streptothricin BI,
Colimycin .

(International Center of Information on Antibiotics,
WHO)

Soframycin wird von der Firma Roussel in Form des
Sulfates (=Framycetinsulfat) in den Handel gebracht.

- A 1.) Framycetin, ein Produkt aus Kulturen einer *Streptomyces* sp., wurde erstmalig 1950 in den Laboratorien Roussel isoliert (Penau et al., 1954). Decaris, L.J.^{*} hatte bereits 1947 diesen *Streptomyces*stamm entdeckt, beschrieben und als *Streptomyces lavendulae* bezeichnet. 1951 wurde im selben Laboratorium ein anderer Stamm gefunden, "*Streptomyces* T-59", der gleichfalls Framycetin erzeugt (Janot et al., 1954). Auch Stämme von *Streptomyces fradiae* erzeugen dieses Antibiotikum.

Die Fermentation findet aerob bei 28 - 32° C und zusätzlicher Belüftung statt.

Zur Extraktion wird das Antibiotikum entweder an Aktivkohle adsorbiert oder mit Hilfe von synthetischen Kationenaustauschern getrennt. Das Endprodukt ist das reine Sulfat.

- A 2.) Soframycin ist ein weißes, geruchloses, fast geschmackloses Pulver mit basischem Charakter. Seine chemische Analyse ergibt folgende Zusammensetzung:

	freie Base	Sulfat
C	46,5 %	33,01 %
H	7,49 %	5,32 %
O	33,0 %	23,5 %
N	12,8 %	9,08 %
SO ₄	-	29,0 %

^{*}Decaris, L.J. (1953)

Das Molekulargewicht der Framycetin-Base beträgt ca. 600. Das Molekül hat keinen Polypeptid-Charakter, enthält weder eine Guanidingruppe, noch freie Aldehyd- und Wasserstoffgruppen. Der gesamte Stickstoff hat die Form eines primärenamins. Einige Salze des Framycetins lassen sich in Kristallform darstellen.

Die Strukturformel des Framycetins läßt sich als Verkettung mehrerer Fraktionen darstellen:

Fraktion A, ein Amin, $C_{12}H_{26}O_6N_4$;

Fraktion C, eine Diamino-Hexose, $C_6H_{12}O_3N_2$;

Fraktion D, eine Pentose;

dabei stellen C und D zusammen die Fraktion B dar (Janot et al., 1954).

Der Schmelzpunkt ist nicht angegeben.

Das Drehungsvermögen von polarisiertem Licht:

$$(\alpha)_D^{18} = + 54^\circ (\pm 3) \quad (c=2, \text{Wasser})$$

$$(\alpha)_J = + 56^\circ (\pm 3)$$

$$(\alpha)_V = + 65^\circ (\pm 3)$$

Das Absorptionsspektrum in UV-Licht besitzt keine charakteristische Bande, es befindet sich im Intervall 2200 - 3500 Å.

Löslichkeit:

1 g Soframycin ist bei 20°C

löslich in	unlöslich in
0,6 ml Wasser	Äthanol
67 ml Aceton	
134 ml Methanol	

Das trockene Soframycin-Pulver ist stabil: kein Aktivitätsverlust nach zwei Jahren Lagerung bei Zimmertemperatur, nach einem Jahr Lagerung bei 37°C oder nach 1/2 Jahr Lagerung bei 50°C.

In wäßriger isotonischer NaCl-Lösung bleibt die Aktivität in 1,5 %-iger Lösung erhalten: bei Zimmertemperatur fast unbegrenzt, bei 37°C ein Jahr lang; bei 50°C drei Monate lang mit 8% Aktivitätsverlust.

Die Stabilität der wäßrigen Lösung ist zwischen pH 2-10 relativ pH-Wert unabhängig. In diesem Bereich bleibt die Aktivität von 1 mg Soframycin, gelöst in 1 ml Wasser, nach 1/2-stündiger Erhitzung bei 100°C erhalten. Ebenso stabil ist das Framycetin-Sulfat aber auch in Gegenwart von Propylenglycol oder Polyäthylenglycol (Lösungsvermittler).

Die Aktivität des Framycetins wird durch Blutserum, Glucose oder Cystein nicht wesentlich beeinflusst; sie verstärkt sich in alkalischem Milieu.

Framycetin gibt in wäßriger Lösung mit konzentriertem Jod einen gelb-braunen Niederschlag und mit Pikrinsäurelösung einen gelben Niederschlag.

Ebenfalls gelber Niederschlag fällt aus, wenn unter Anwesenheit von Na-bikarbonat zu der Framycetinlösung Salicylaldehyd gegeben wird.

Mit Ninhydrin ergibt es eine zunächst violette, dann blaue Färbung, wenn das Gemisch zusammen mit Pyridin (primäre, aliphatische Aminogruppen) erhitzt wird.

Die kolorimetrische Bestimmung basiert auf der Elson-Morganschen Reaktion: nach salzsaurer Hydrolyse ergibt das Framycetin durch Erhitzen mit Acetyl-Aceton ein Pyrrol-Derivat, welches unter Zusatz von "Ehrlichs

Reagens" eine kirschrote Farbe ergibt. Die Ergebnisse dieser kolorimetrischen Methode stimmen gut mit denen der mikrobiologischen überein. Die Methode kann auch mit Framycetin-Sulfat und nicht reinen Lösungen, z.B. Kulturbouillon, durchgeführt werden. (= Nachweisverfahren) (Pénau et al., 1953 und 1954)

- A 3.) Als Beispiel für eine mögliche Zusammensetzung einer Futtervormischung (Prämix) gilt folgende Aufstellung. Für 100 g Vormischung: (Werksangaben) ca. 60 g entöltes Sojamehl mit der Zusammensetzung:

Protein	ca. 48 %
Zellulose	ca. 5 %
Fett	ca. 0,5 - 1,0 %
Pentosane	5,5 %
Zucker	8,5 %
stärkehaltiges Substr.	6,7 %
Mineralien	5,5 %
Wassergehalt	7 - 11 %

ca. 4 g organische Anteile, nicht toxisch, aus der Fermentation herstammend (kontrolliert)

ca. 26 g "Blanc Omya Qualität BH Standard"
(Ca-carbonat besonderer Zubereitung)

0,1 g "Ménadione bisulfatique"
(wasserlöslich Vit. K)

und 10 g Framycetin in "Veterinärqualität".

Framycetin-Sulfat in "Veterinärqualität" ist ein weiß-crémefarbenes Pulver mit mikrobiologischer Aktivität von annähernd 450 mcg/mg. (Ausgedrückt als Framycetin-Base).

Die Veterinärqualität enthält ca. 30% SO_4 -Ionen, be-

zogen auf Framycetin-Base, außerdem ca. 2 - 3 % Mineralien, hauptsächlich CaSO_4 , und 4 - 6 % Wasser.

Nach normaler Lagerung (11 - 12 Monate) von Vor-mischung und Mischfuttermitteln konnte bei Anwendung chromatographischer Nachweismethoden kein Aktivitätsverlust festgestellt werden.

- A 4.) Die Aktivitätsbestimmung in Mischfutter wird nach entsprechender Aufbereitung der Proben und Kontrollen (mit definiertem Gehalt und ohne Wirkstoff) mikrobiologisch mit einem Staph. epidermidis-Stamm durchgeführt. Empfindlichkeit der Methode: In den einzelnen Untersuchungsserien zwischen 0,15 und 0,6 mcg/ml. Es kann außerdem ein papierchromatographischer Nachweis geführt werden (Empfindlichkeit der Methode: wie zuvor.) (*Document Services de Recherches des Laboratoires Roussel (1960).*)
- A 5.)a Framycetin wirkt nur antibakteriell, Fungi sind resistent. (s. Tabelle 3)

Sensibilité des germes à la framycétine

Germes	Concentration minimum inhibitrice (en µg/ml.)
Staphylococcus aureus OXFORD	0,5-0,8
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,8-1
Bacillus subtilis NRRL 971	0,1-0,5
Bacillus subtilis NRRL 972	0,1-0,5
Bacillus cereus ATCC 569	0,1-0,5
Bacillus mycoides B. 230	0,1-0,5
Sarcina lutea ATCC 9341	1-2
Enterococcus Tissier I.P. (Streptococcus groupe D)	2-4
Aerobacter aerogenes I.P.	2-4
Escherichia coli ATCC 9637	4-8
Escherichia coli streptomycino-résistant	4-8
Salmonella pullorum (ALFORT)	4-8
— typhimurium	4-8
— enteritidis Gartner	4-8
— paratyphi B	2-4
Eberthella typhosa	0,5-0,8
Shigella paradysenteriae Flexner	5-8
— gallinarum (ALFORT)	0,5-0,8
Pasteurella multocida (ALFORT)	8-10
Brucella abortus bovis (ALFORT)	0,5-1
— bronchiseptica NRRL B. 141	4-8
Alcaligenes sp. (Bodenheimer) NRRL B. 962	10-15
Proteus vulgaris	4-8
Pseudomonas aeruginosa ATCC 10 145	60-100
Serratia marcescens ATCC 9 986	2-4
Serratia Martin 3 I.P.	1-2
Klebsiella pneumoniae	1-2
— K. 41 I.P.	2-4
Cocco. bacillus P.C.I. 3 (F.D.A.)	10-15
Mycobacterium tuberculosis ATCC 607	0,1-0,5
— phlei ATCC 355	0,1-0,5
— butyricum ATCC 362	0,1-0,5
— smegmatis	0,5-0,8
— ranae ATCC 110	0,1-0,5
— S.A.P.C.	40-80
— streptomycino-résistant	30-40

aus Dossier

Die Wirkung richtet sich überwiegend gegen gram-negative Bakterien. Doch sind auch einige gram-positive - vorzugsweise Staphylokokken - empfindlich.

So werden viele, gegen andere Antibiotika resistente

Staphylokokken-Stämme (116) durch Soframycin in einer Konzentration von 0,2 - 0,8 mcg/ml bzw. von 1 - 2 mcg/ml gehemmt. Auch Penicillinasebildner werden in diesem Sinne beeinflusst.

Aktivität in vivo:

Framycetin in Dosen von 1 - 2 mg/Maus s.c. schützt ausreichend gegen Testinfektionen mit:

Staph. aureus,
E. coli,
Salm. typhi,
Salm. paratyphi A und B,
Salm. typhimurium,
Bac. anthracis und
Pasteurella multocida, aber

war wenig wirksam gegen Pneumococcen und verschiedene Streptococcen, auch bei erhöhter Dosis (4 - 6 mg).

Lutz und Hoferer (1954)^f zeigen eine therapeutisch ausnutzbare Empfindlichkeit bei E.coli-Stämmen (81) aus den Jahren 1950 - 1954:

MIC (mcg/ml)	% Anteil der sensiblen Colibakterien
0,1 - 1	16 %
> 1 - 3	44 %
> 3 - 6	27 %
> 6 - 10	7 %
> 10 - 20	6 %

Lutz et al. (1954)^x bzw. Newkirk et al. (1970) beschreiben eine synergistische Wirkung von Framycetin und Chloramphenicol bzw. Neomycin und Terramycin gegen E.coli bzw. auch Salmonellen.

Nach Peyre et al. (1953) wirkt die Kombination des

^x Lutz und Hoferer, (1954)

Framycetins mit Streptomycin weder synergistisch noch antagonistisch auf *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv (in vitro). Eine gute Synergie zwischen Framycetin und Isoniazide lässt sich mit Objektträgerkulturen nachweisen.

Lutz A. et al. (1955)^x behaupten, daß diese Synergie in ihrer Wirkung auf bakteriostatische und bakterizide Eigenschaften bezüglich *Proteus*- und *Providenciastämmen* bereits einer Potenzierung gleichkam.

Die Theorie der Kombinationswirkung von Framycin und Penicillin, die die Autoren vertreten, bedarf der experimentellen Untermauerung.

Anfänglich ist natürliche Resistenz bei Klinik-Isolaten verschiedener *Staphylococcen* und *Mycobacterium tuberculosis* nicht beobachtet worden.

Experimentell bildet sich eine Resistenz gegen Framycetin meist langsamer als unter Streptomycin aus.

Bei den einzelnen Keimarten bestehen jedoch Unterschiede. Der Resistenztyp wird ebenfalls in Abhängigkeit von der Keimart als nicht einheitlich beschrieben. *Staphylokokken* sollen nach mehreren Autoren stufenweise Resistenz entwickeln, während bei *Mycobakterien* auch Resistenz vom Streptomycintyp beobachtet wird.

Eine Kreuzresistenz gegen Penicillin, Streptomycin und Tetracycline wurde von Lutz et al. (1954) nicht beobachtet. Nach Walter und Heilmeyer (1965) besteht jedoch eine Kreuzresistenz gegen die anderen Antibiotika

^x Lutz u. Hofferer, (1955)

der Oligosaccharid-Gruppe und zum Streptomycin.

A 5)b (Lit. "Extrait de thérapie", 1958, XIII (5), 957)
(Absorption et élimination:)

Framycetin, s.c., i.m. oder intraperitoneal appliziert, wird leicht resorbiert; die dadurch erhaltenen Blutspiegel sind hoch (s.u.), aber nicht lange anhaltend. (s.u.). Aus dem Intestinaltrakt wird Framycetin dagegen sehr geringgradig resorbiert und die "antibiotische Wirkung (mit therapeutischen Dosen) im Darm wird im allgemeinen ohne Zwischenfälle vertragen."

Beim Meerschweinchen ergaben s.c. Injektionen folgenden Dosierungen 2 Stunden post inj. folgende Blutspiegel:

7 mg/kg Framycetin	4,5 mcg/ml Blut
13 mg/kg Framycetin	6,2 mcg/ml Blut
24 mg/kg Framycetin	9 mcg/ml Blut
36 mg/kg Framycetin	23 mcg/ml Blut

Entsprechende Werte wurden beim Hund gefunden:

2,5 mg/kg Framycetin	1 Std. post inj.: 5-15 mcg/ml
	3 Std. post inj.: $\leq$ 1 mcg/ml
5 mg/kg Framycetin	1 Std. post inj.: 5-20 mcg/ml
	3 Std. post inj.: 1-3 mcg/ml
7,5 mg/kg Framycetin	1 Std. post inj.: > 20 mcg/ml
	3 Std. post inj.: 2-3 mcg/ml

Beim Menschen ergab die s.c. Injektion von 4 mg/kg Framycetin nach:

1 Std. Blutspiegel von 6,5 mcg/ml Blut, nach
8 Std. Blutspiegel von 1,2 mcg/ml Blut.

Die intraperitonealen Injektionen ergaben bei Meerschweinchen gleiche Ergebnisse wie die s.c. Injektion.

Der Hund wies nach i.m. Injektion von 7,5 mg/kg Framycetin 3 Stunden später Blutspiegel von wenigstens 10 mcg/ml Blut auf.

Beim Hund ergab die 10 Tage lange orale Dosis von 100 mg/kg KG (= 6 mal die therapeutische Dosis) nur sehr schwache Blutspiegel (< 1 mcg/ml) oder gar keine.

Die orale Applikation von 25 mg/kg Framycetin an den Hund ergab nur geringste Blutspiegel von ca. 1 mcg/ml; desgleichen beim Zicklein: 20 mg/kg wie auch 40 mg/kg Framycetin ließen keine nennenswerten Blutspiegel erkennen. (Messungen 1/2 Std. und 9 Std. post applicat.)

Die Hauptelimination des Framycetins geht über den Harn: 250 mg Framycetin, dem Menschen i.m. injiziert, ergaben Harnspiegel von 300 - 1 000 mcg/ml; nach 8 Stunden (Ende der Elimination) wurden 29 - 72 % der injizierten Dosis wiedergefunden. Frage: wo ist der Rest? Nach oraler Administration waren nur schwache Harnspiegel feststellbar: 25 - 80 mcg/ml, 3 Stunden nach der Aufnahme. Es findet demnach eine gewisse Resorption statt.

Die tägliche orale Dosis von 1 g Soframycin führt beim Menschen nicht zu wirksamen Blutspiegeln.

Die Soframycinmengen in Hühnchengewebe wurden von Francois (1959) untersucht: 9 Kontrolltiere und 18 Versuchstiere, die vom 1. Lebenstag an 40 ppm Soframycin bekamen, standen 3 Monate im Versuch. Nach der Schlachtung wurde das Muskelgewebe auf evtl. Antibiotika-Rückstände hin untersucht mit folgender Nachweisteknik:

Quantitative AB-Bestimmung durch:

- a) Trypsinverdauung
- b) Chromatographie der Verdauungsprodukte
- c) Auswertung des Chromatogramms mit *Bac. subtilis* ATCC 6633 (Nachweisgrenze: 1 mcg AB/g Muskelgewebe).

Die erhaltenen Werte lagen unter 1 mcg Sofram./g Muskulatur, demnach unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze.

Grandadam (1968) verfütterte an 18 Eintagsküken (9 ♂ + 9 ♀) 40 ppm Soframycin (hohe Dosis), ca. 3 Monate lang.

Die Tiere erhielten bis zum Alter von drei Monaten handelsübliches Futter (Mais, Weizen, Sojakuchen, Fischmehl; 21,5 % Protein; vitaminisiert; Ca-Pantothenat, "Santoquin" als Antioxydanzusatz). Wägungen wöchentlich.

Anfangsgewicht	Endgewicht	Gew.-Zunahme
♀ Ø 38,6 g	Ø 1902,8 g	1864,2 g
♂ Ø 39,5 g	Ø 2260,0 g	2220,5 g

Der Futterverbrauch wurde täglich gemessen; die Ø wöchentlichen Werte der Futterverwertung sind folgende:

1,50	
1,92	
2,72	
2,63	
2,94	schlechte Futterverwertung
2,97	
3,18	
3,40	
3,61	
3,29	
3,80	
3,89	
4,49	sehr schlechte Futterverwertung; ergibt Ø
40,34	Futterverwertung für Gesamtversuchszeit: 3,1

Zum Ende des Versuches wurde eine 1. Gruppe von 6 Tieren (3 + 3) geschlachtet, nachdem 24 Stunden zuvor die Antibiotica-Zusatzfütterung abgesetzt worden war.

Eine 2. Gruppe von 6 Tieren wurde 96 Stunden nach Absetzen des Soframycins geschlachtet.

Eine 3. Gruppe wurde 8 Tage länger als die beiden anderen mit Antibiotica-Zusatz gefüttert und dann nach weiteren 8 Tagen zusatzloser Fütterung geschlachtet.

Folgende Gewebeproben wurden auf Soframycin-Rückstände untersucht: Muskel, Leber, Niere, Fettgewebe, Haut, Muskelmagen, Herz, Blut und Galle.

Blut und Galle wurden im Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt, die anderen Gewebe im Tiefkühlschrank bis -25°C eingefroren.

Der Nachweis von Soframycin in den Gewebeproben erfolgte mit der Diffusionstechnik in Gelatine, ausgehend von Cellulosescheiben, die mit Gewebeextrakten imprägniert waren.

Als Testkeim diente *Bacillus pumilus* ATCC 8241.

Die Minimal-Empfindlichkeit der Methode betrug: 0,15 mcg/ml.

In den verschiedenen Serien variierte jedoch die Empfindlichkeit zwischen 0,3 - 1,25 mcg/ml.

In den Gewebeproben wurden keine meßbaren Soframycin-konzentrationen nachgewiesen. Die Lagerung der Proben hatte keinen Einfluß auf die Soframycin-Meßwerte.

Hühner bekamen 40 ppm im Futter über 3 Monate. Rückstände in den Eiern konnten nicht nachgewiesen werden.

Auch an Schweinen prüfte Grandadam (1968) evtl. Gewebsrückstände: 9 weibliche Ferkel erhielten ab Absatzalter 100 Tage lang die Dosis von 100 ppm Soframycin zugefüttert. Das Grundfutter (handelsübliches) bestand während der ersten 30 Tage aus Starterfutter (T.S. 27), dann 70 Tage lang aus Mastfutter (T.S. 30 U).

(T.S. 27: Weizen, Gerste, Mais, Maniok, Zucker, Weizenkleie, Sojaölkuchen (gekocht), Fischmehl, getrocknete Luzerne, Talg.

T.S. 30U: Gerste, Mais, Weizenkleie, Sojaölkuchen, Fischmehl (norweg. F.), Fleischmehl, Luzernemehl.
- Jeweils entsprechend vitaminisiert -)

Das $\emptyset$ Anfangsgewicht der Tiere betrug 20,7 kg (18 - 24 kg), das $\emptyset$ Endgewicht betrug 86,2 kg (81 - 90 kg). Die $\emptyset$ Futterverwertung der Gesamtversuchszeit betrug 3,43; (2,45 zu Anfang, 4,85 zum Ende hin).

Je 3 Tiere wurden 24 Stunden, 96 Stunden und 8 Tage nach Absetzen des Soframycin-Zusatzes geschlachtet. Dabei war die 3. Gruppe wiederum zuvor noch 8 Tage länger als die anderen mit Antibiotica gefüttert worden.

Die Lagerung der Gewebeproben (Muskel, Leber, Niere, Fett, Herz, Blut, Harn und Galle) geschah wie im Hühnerversuch des selben Autors (s.o.), Harn- und Gallenblase wurden unversehrt aufbewahrt.

Die Nachweismethode für Soframycin erfolgte genauso wie im zuvor beschriebenen Hühnerversuch.

Testkeim war wieder: *Bacillus pumilus* ATCC 8241.

Die Sensibilitätsgrenze der Methode variierte zwischen 0,30 und 2,5 mcg/g Gewebe.

Ergebnis:

Framycetin konnte nur in der Niere in Werten > 1 mcg/ml nachgewiesen werden, wobei die Leberwerte (s. Tab. 4) nicht mitbetrachtet werden, da sie gleichmäßig hoch sind und innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen.

Francois (1959) führte folgenden Versuch mit Schweinen durch: die Versuchstiere erhielten täglich 100 ppm Soframycin, 3 Monate lang. Nachweisttechnik im zuvor beschriebenen Hühnerversuch desselben Autors (S.).

Die meßbaren Mengen an Soframycin in Leber, Niere und Muskel lagen unter 0,5 mcg/g geprüfte Substanz.

Théret (keine Jahresangabe, vergl. unten; d'Alfort) führten Rückstanduntersuchungen im Gewebe von Kälbern durch:

Er setzte 20 Kälber der Rasse Frz. Friesen, schwarz-bunt, im Alter von 8 - 15 Tagen und einem $\varnothing$ Anfangsgewicht von 50 kg ein (4 Gruppen à 5 Kälber).

Versuchsdauer: 1.7.1967 - 1.10.1967 (3 Monate).

Das handelsübliche Grundfutter bestand aus Magermilch, Molke, Fett, "vorgequollener" Stärke und einer Vitamin-Mineralienmischung (SOFCA); 20 % Roh-Protein).

CONCENTRATION DE FRAMYCETINE BASE DANS LES TISSUS

(mcg/ml ou g de tissu)

Tab. 4

Temps	N° des Porcs	Bile	Sang	Urine	Foie	Rein	Coeur	Graisse	Muscle
24 Heures	<u>213</u>	0,30	0,30	2,5	2,5	0,62	0,30	0,30	0,62
	<u>233</u>	0,30	0,30	2,5	2,5	0,62	0,30	0,30	0,62
	<u>237</u>	0,30	0,30	2,5	2,5	0,62	0,30	0,42	0,62
96 Heures	<u>35</u>	0,30	0,30	2,5	2,5	<u>1,82</u>	0,30	0,30	0,62
	<u>36</u>	0,30	0,30	2,5	2,5	0,62	0,30	0,30	0,62
	<u>37</u>	0,30	0,30	2,5	2,5	0,62	0,30	0,30	0,62
8 Jours	<u>40</u>	0,30	0,30	1,25	2,5	Zone d'inhibition pour le témoin.	0,62	0,30	0,30
	<u>41</u>	0,30	0,30	1,25	2,5		0,62	0,30	0,30
	<u>42</u>	0,30	0,30	1,25	2,5		0,62	0,30	0,30

aus Dossier, S. 261

Folgende Antibiotika-Zusätze wurden gegeben:

Gruppe A	40 ppm Terramycin (OTC)
Gruppe B	- Kontrolle
Gruppe C	50 ppm Framycetin
Gruppe D	250 ppm Framycetin.

Aus Gruppe A, B und D starb je ein Kalb im Verlauf des Versuches. 24 Stunden nach der letzten Fütterung wurden aus jeder Gruppe 2 Tiere (bzw. aus C 3 Tiere) geschlachtet. (2.10.67).

4 Tage nach Absetzen des Antibiotikums wurden wieder 4 Tiere (1 Tier/Gruppe) geschlachtet. (5.10.67).

8 Tage nach Absetzen des Antibiotikums wurden die letzten 4 Tiere (1 Tier/Gruppe) geschlachtet. (9.10.67).

Von jedem Tier wurden entnommen: Blut, Muskel, Niere, Fett, Pankreas, Darm, Thymus, Gehirn, Leber; sterile Einzelaufbewahrung bei +4° C.

Mindestens je eine Analyse wurde am Schlachtttag selbst durchgeführt. Die Testmethoden und der Testkeim waren die gleichen wie in den zuvor beschriebenen Schweine- und Hühnerversuchen.

Die Empfindlichkeit der Methode (in den einzelnen Serien unterschiedlich) lag zwischen 0,15 - 0,6 mcg/ml.

Ergebnisse:

Von den Muskelproben waren alle bis auf eine aus Gruppe C negativ. Bei der einen Ausnahme blieb unsicher, ob nicht doch Spuren des Antibiotikums vorhanden waren.

Bei Gruppe D konnten nur in der Niere Framycetin-Rückstände nachgewiesen werden. Die Werte variierten von 0,9 mcg/g - 3,5 mcg/g. Die Verhältnisse beim Kalb sind

daher ähnlich wie beim Schwein zu beurteilen (s.Tab.5).
Allen Rückstandsuntersuchungen, außer denjenigen von
Francois, ist gemeinsam, daß ihnen Absetzfristen von
24 - 96 Stunden - 8 Tagen vorausgehen.

Délai séparant l'abat-
tage de la fin de l'an-
fibiosupplémentation. [fristen]

2. heures [= 2,4 Std.]

4. jrs [= 4 Tage]

8 jours [= 8 Tage]

Antibiosupplémentation	50 ppm.				250 ppm.		50 ppm.		250 ppm.	
	C 12	C 13	C 15	D 16	D 17	C 14	D 20	C 11	D 19	
N° des veaux										
Prélèvements	2/10/67	2/10/67	2/10/67	2/10/67	2/10/67	5/10/67	5/10/67	9/10/67	9/10/67	
Cerveau	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,3Y/g	inf. à 0,3Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,3Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	
Foie	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	
Graisse	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	
Intestin	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,3Y/g	inf. à 0,3Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	
Muscle	0,9Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 0,6Y/g	inf. à 0,6Y/g	
Pancréas	inf. à 2,5Y/g	inf. à 2,5Y/g	inf. à 2,5Y/g	inf. à 2,5Y/g	inf. à 2,5Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	
Rein	inf. à 0,3Y/g	inf. à 0,3Y/g	inf. à 0,3Y/g	0,9Y/g	2Y/g	inf. à 0,6Y/g	3Y/g	inf. à 0,3Y/g	2,4Y/g	
Sérum	inf. à 0,3Y/ml			inf. à 0,3Y/ml	inf. à 0,15Y/ml	inf. à 0,15Y/ml	inf. à 0,15Y/ml	inf. à 0,15Y/ml	inf. à 0,15Y/ml	
Thymus	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	inf. à 1,25Y/g	

aus Dossier,
(S. 315)

TABLEAU RECAPITULATIF des CONCENTRATIONS de SOF. AMYCINE DECELEES dans les
TISSUS des VEAUX.

A 5)c Klassische Pharmakologie (aus: "Therapie" 1958, XIII (5))

a) Wirkung auf das cardio-vaskuläre System:

Auf das isolierte Froschherz übt das Framycetin einen negativen inotropen Effekt aus, der bei einer Konzentration von 0,05 mcg/ml beginnt und bei 50 mcg/ml fatal wird. Den gleichen Effekt beobachtet man am isolierten Kaninchenherzen, hier kommt dazu noch eine Vasokonstriktion der Koronargefäße ab einer Konzentration von 1 mcg/ml.

Beim Kaninchen blieben 2 - 10 mg/kg einer 1%-igen physiologischen Soframycinlösung nach i.v. Injektion ohne nennenswerte Wirkung auf den arteriellen Druck; 20 mg/kg provozierten eine leichte fortschreitende Hypotension, 40 mg/kg jedoch eine bemerkenswerte Hypertension, gefolgt von einem plötzlichen Abfall des arteriellen Druckes am Schluß der Injektion.

b) Wirkung auf die Diurese:

2 - 40 mg/kg Soframycin, i.v. injiziert, übten keine Wirkung auf den Harnabsatz aus.

c) Wirkung auf die Atmung:

2 - 5 mg/kg Soframycin, i.v. inj., waren wirkungslos. 20 mg/kg Soframycin, i.v. injiziert, erhöhten für 15 Minuten die Respirationsamplitude um ca. 30%; 40 mg/kg bewirkten eine vorübergehende Verringerung, gefolgt von einer Erhöhung der Amplitude, jedoch die Wiederholung der Dosis bewirkte Atemstillstand.

d) Wirkung auf die glatte Muskulatur:

Bei Konzentrationen von 0,2 - 1 mg/ml Soframycin, die auf isolierten Darm des Meerschweinchens einwirken,

wird der Tonus herabgesetzt, der durch Acetylcholin und Histamin eingestellt wird. Diese spasmolytische Wirkung ist besser als bei Parasympaticomimetica oder Antihistaminica.

e) Wirkung auf das Auge:

Die Installation von 2 Tropfen einer 6%-igen Soframycinlösung in den Konjunktivalsack eines Kaninchens bewirkt keine Veränderung des Pupillendurchmessers, der konjunktivalen Schleimhaut oder der Corneasensibilität.

f) Wirkung auf Erythrocyten im Serum:

Es wurde keine festgestellt.

A 5)d (Aus: "Therapie" 1958, XIII (5), P. 955)

Akute Toxizität

LD 50	i.v.	Maus	55 mg/kg
	i.p.	Maus	270 mg/kg
		Ratte	250 mg/kg
	i.m.	Maus	450 mg/kg
		Ratte	550 mg/kg
	s.c.	Maus	450 mg/kg
		Meerschw.	450 mg/kg
		Ratte	700 mg/kg
	p.os	Maus	>5000 mg/kg

(nach Dossier nur >2000 mg/kg)

Subakute Toxizität:

Tabelle: 6

Tierart	Applikation Beob.-Zeit	Dosis (mg/kg KG)	Wirkung
Meer- schwein- chen	s.c. 70 Tage	10 20	Kein Einfluß auf das Gewicht, keine Läsionen von Darm, Niere oder Leber
	s.c. 3 Monate	15	o.B.
Ratte und Maus	s.c. mehrmals 20 Tage	30	Gewichtsabnahme ab 20. Tag; günstige Beeinflussung durch gleichzeitige Gabe von Isoniko- tinsäure (20mg/kg KG/Tag), näm- lich normale Wachstumskurve am 50. Tag (Iutz, A., 1953)
	s.c. oder i.m. 15 Tage	100	o.B.
Ratte	s.c. 2 Monate	85 - 170	chronische Nephritis und mehr oder weniger starke Schwerhörigkeit (=toxische Wirkung auf Nervus stato- acusticus
x)	oral 35 Tage	200	o.B.

x) Angaben aus Dossier

Tab. 6
(Forts.)

Tierart	Applikation Beob.-Zeit	Dosis (mg/kg KG)	Wirkung
Hund	i.m. in 2x Appl./Tag 1 Monat lang	10	Keine Gewichtsveränderung, keine Veränderung des Allgemeinbefindens, keine Störungen bei der Harnabsonderung und auch nicht im Elektrolythaushalt (Ca, Cl)
	oral in 4-5 Gaben am Tag 2 Wochen	100	o.B.
	parenteral 2-3 Monate	150-200	Nierenstörungen; Blutspiegel fast nicht meßbar oder = Null, Harnspiegel kann meßbar sein.
Schwein x)	parenteral mehrere Tage	100	Dosis wird toleriert vom kranken Hund mit intestinalen Komplikationen der Staupe-Infektion, (allerdings führen in diesem Fall schon 25 - 50 mg/kg KG zur Heilung)
	oral 3-5 Monate	15-100 ppm im Futter	o.B.

x) Angaben aus Dossier

Tab. 6
(Forts.)

Tierart	Applikation Beob.-Zeit	Dosis (mg/kg KG)	Wirkung
Huhn x)	oral 10 Tage	300	o.B.
	oral 12 Wochen	100 ppm im Futter	keine morphologischen Veränderungen, keine Stoffwechselstörungen
	oral 3-4 Monate	40-100 ppm im Futter	o.B. verbesserte Gewichtszunahme von 8 - 14% im Vergleich zu Kontrolltieren.

x) Angaben aus dem Dossier.

Marquezy et al. (1955) prüften die lokale Verträglichkeit des Soframycins
beim Kaninchen und Hund:

Tab. 7

Tierart	Applikation	Dosis und Lösungs- medium	Wirkung
Kaninchen	s.c. oder i.m.	12,5%-ige wäßrige Lösung des Sofra- mycins	keine Gewebeschäden
	local am Auge, inner- halb von 3 Tagen	1-5%-ige isoto- nische Lösung, 8 Installationen	kein Schmerz, keine Cornea-Veränderungen
	Injektion in das Ohr (lx)	0,05 ml einer 6%-igen Soframy- cinlösung (keine Angaben über Lösungsmittel)	o.B.
Hund	s.c. wiederholte Injektionen	wäßrige, 10%-ige Soframycin-Lösungen	keine Schmerzen, keine Entzündung des Bindegewebes

Allergien nach lokaler Behandlung mit Framycetin bzw. seinen Derivaten sind offensichtlich selten. (Ein Fall ist aus Finnland beschrieben).

Langzeitversuche fehlen, daher sind keine Angaben zu eventueller cancerogener oder teratogener Eigenschaften möglich. Die vom Hersteller postulierte weitgehende Nichtresorbierbarkeit des Soframycins nach oraler Gabe schließt nicht mit Sicherheit eine indirekte teratogene Wirkung der Substanz aus. Ein Generationsversuch bei den Tierarten, die die Substanz alimentär erhalten sollen, ist daher zu fordern.

A 5)e Untersuchungen über die Verträglichkeit von Soframycin mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutica sind im Dossier nicht enthalten.

A 5)f Über die Abbaufähigkeit der Substanz in der Umwelt ist nichts bekannt.

B Das Soframycin wirkt auf Grund der vorgelegten Untersuchungen nutritiv im Bereich von 5 - 10 bzw. 40 ppm.(vgl.Tab.) Von mehreren Untersuchern wird betont, die Wirkung sei dosisunabhängig (- dies gilt natürlich nur für den oberen Bereich der Dosis-Wirkungs-Kurve oder es handelt sich um einen "Alles-oder-nichts-Effekt"). Die niedrigste noch voll wirksame Dosierung ist experimentell nicht nachgewiesen.

Fütterungsversuche

Die beiden angeführten Broilerversuche weisen gute Ergebnisse auf. Der eine Versuch verläuft unter guten Hygienebedingungen. Da die Kontrolltiere gute Durchschnittswerte erreichen, ist der Effekt durch das

zugefütterte Soframycin zwar relativ gering, aber er entspricht tatsächlich einer echten Verbesserung. Die Versuche sind in Tabelle ^{8 u. 9} aufgezeichnet.

Der Versuch mit Schweinen ist schwer auswertbar, da weder Tierzahl, Alter noch Haltungsform angegeben sind. (s. Tab. 10)

Der Kälberversuch hat keine Null-Kontrollgruppe und zeigt zur CTC-Vergleichsgruppe keinen signifikanten Unterschied. (s. Tab. 10)

Versuche mit Puten, Fasanen und Rindern sind nicht vorgelegt.

Tierart: Broiler (1. Nichols, 2. New Hampshire)

Tab. 8

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Gschl.	Anfsgs- alter u.-KG Ø, (g)	Dosis (ppm))*	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung
15 x 4	♂	1 Tag	-(K) I	2 verschied.	1.-28.Tag	28 Tage	I		
15 x 4	♂		-(K) II	Grundfutter- mischungen:	Batterie-, 25.-56.Tag	56 Tage	II I		
				I ohne tier.	Bodenhaltg.		II		
15 x 4	♂		5 I	Protein		28 Tage	I 2 %	1.-8.Wo	0 %
15 x 4	♂		5 II	II mit Fisch- mehl u. "UGF" -Trägern		56 Tage	II 3 % I 2 %		2 % 0 %
15 x 4	♂		10 I	ca. 22 % Roh- Protein		28 Tage	II 4 %		2 %
15 x 4	♂		10 II	I 2200 Cal prod. E/kg		56 Tage	I 4 % II 1 % I 0 %	1.-8.Wo	1 % 1 % -2 %
				II 2250 Cal pr.E /kg			II 4 %		2 %
ausgeglichenes Futter									
gute Hygienebeding. Verlust: 10 Tiere									

*) * Soframycin

Tab. 9

Tierart: Broiler

Tiermaterial			Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen
Zahl Gruppe x Wdhlg.	Gschl.	Anfsgs- alter u.-KG ø, (g)	Dosis (ppm))*	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs.- zeit	Futter- verwer- tung	und Allge- mein-Daten
2.) 45 Küken /Gruppe ♂ : ♀ = 1 : 1 44,1 g		1 Tag	-(K)	handelsübl.	1.-4. Wo	8 Wo				K (Gew.-zunahme)
			5	Kükenaufzucht- futter	in el. ge- heizter		9,1 %	-	6,7 %	1037 g
			10	1897 Cal prod. E	Drahtbatterie		6,5 %		3,2 %	K (Futtermverw.)
			20	/kg	(1 Vers.- gruppe/Bat.)		6,9 %		7,7 %	2,59
				19,1 % Roh-Prot.	5.-8. Wo Ver- teilg. jeder Gr. auf 3 ungeheizte Etagen					Von insgesamt 405 Tieren (- noch Vergleichsgruppen mit Erythromycin u. CTC-Zusatz) starben 16 Tiere

)* Soframycin

Tierart: Schweine (z.T. dänische Typen, z.T. Large White)

Tab. 10

Tab. 10

Tierrmaterial			Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)					
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Alter bzw. KG z. Vers.- beginn	Dosis (ppm))*)	Futterart	Haltungs- form	Beob. -zeit	Gewicht (Zunahme)	Futter- verwert.	Schlacht- -gewicht	Fleisch -leistg.	Speck- dicke
nicht genannt		28 kg	-(K)	handelsübl. Futter mit 17 - 21 % Protein	frisch desinfizierter Stall; 2 x tägl. Fütterung	140 Tage	69,75 kg + 7,5 %	4,76 % + 7,15 %	68 kg + 6,73 %	69,4 % 71,4 %	2,11 cm 2,08 cm
			20	15 ppm Soframycin + 5 ppm Erythromycin			+ 7,9 %	+ 7,35 %	+ 6,62 %	70,2 %	2,10 cm
Tierart: Kälber (Friesen und "Normande")											
24 Tiere	♂ und ♀	8 - 15 Tage	40	Milch- tausch- "Elvor 17" und 50 ppm Furazone	8 Tage lange Eingewöhnung vor Versuchs- beginn	58 Tage	ø tägl. Gew.- zunahme	Futter- verwertg.	Allgemein- Daten		
							1015 g	1,572	24 weitere Kälber erhiel- ten 40 ppm CTC; 2 Tiere/Gruppe wurden eliminiert		

Keine Null-Kontrollgruppe; zur CTC-Gruppe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen; (allerdings schnitt die Soframycingruppe etwas besser ab.)

Keine Null-Kontrollgruppe; zur CTC-Gruppe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen; (allerdings schnitt die Soframycingruppe etwas besser ab.)

*) Soframycin

C Die Vormischung läßt sich allen handelsüblich verwendeten Mischfutterkomponenten homogen zumischen.

D 1.) In der Humanmedizin werden Neomycin und seine Derivate hauptsächlich lokal, auch ophthalmologisch, angewandt. Eine Spezialindikation ist die "Darmsterilisation" vor Operationen.

Trotz guter Ergebnisse gegen experimentelle Tbc beim Meerschweinchen (15 - 20 mg/g KG),(s.c.),und auch Teilwirkungen bei streptomycinresistenten Mycobakterien hat sich Framycetin in der Humanmedizin als Tuberkuloseheilmittel nicht bewährt, (keine orale Resorption, Nephro- und Neurotoxität) (Hauschild, 1960).

D 2.) In der Veterinärmedizin wird dieses Antibiotikum hauptsächlich bei Darminfekten vor allem mit Enterobacteriaceae angewandt. Die Behandlung von *Pseudomonas aeruginosa* ist in einem Teil der Fälle (abhängig von der Resistenzlage des Keimes) möglich.

Die von Aycardi (1959) angegebene coccidiostatische Wirkung gegen *Eimeria tenella* wurde von Lucas et al. (1956) für *Ei. tenella*, *Ei. mitis* und *Ei. maxima* bei Dosen von 12,5 bis 75 mg bestätigt. Die selben Autoren beschreiben auch eine Wirkung auf *Ei. labbeana* bei Tauben mit Dosen von 12,5 mg/Tier über 2 Tage, sowie auf eine ungenannte Coccidienart bei Rebhühnern mit 12,5 mg pro Tier über 3 Tage, sowie eine ebenfalls ungenannte Coccidienart bei Fasanen mit Dosen von 25 mg/kg Körpergewicht. Die beiden wichtigsten Kaninchen-Coccidienarten *Ei. stidae* und *Ei. perforans* werden in den genannten Dosen ebenfalls beeinflusst.

Auch die Rinder-Coccidiose (*Ei. zürni* = nicht genannt) wurde bei 2 Kälbern (Gewicht unbekannt) mit 500 mg/Tier, an 3 Tagen verabreicht, erfolgreich bekämpft.

Diskussion

Die physikalisch-chemischen und einige der biologischen Eigenschaften sind ausreichend dargestellt.

Darmflorauntersuchungen werden nicht vorgelegt. Es fehlt außerdem eine Bilanzuntersuchung, deren Vorhandensein umso interessanter wäre, da Framycetin nach oraler Applikation bis zu einem gewissen Grade resorbiert wird und nach i.m. Verabreichung beim Menschen nach 8 Std. nur 29 - 72% der injizierten Dosis wiedergefunden werden. Es ist daher anzunehmen, daß die Substanz metabolisiert wird. Sie ist zwar bei Rückstandsuntersuchungen in unveränderter Form im Tierkörper nicht nachweisbar, doch wurde die Mehrzahl dieser Untersuchungen durchgeführt, nachdem bereits 24 - 96 Std. bzw. 8 Tage Framycetin-freies Futter verabreicht worden war.

Angaben zur klassischen Pharmakologie wie zur akuten und subakuten Toxizität liegen vor. Die LD_{50} ist zwar bei parenteraler Verabreichung wesentlich geringer als bei anderen nutritiv verwendeten Substanzen, doch liegt sie bei oraler Verabreichung wegen der geringen Resorbierbarkeit genügend hoch. Die Frage über eventuelle mögliche teratogene oder cancerogene Nebenwirkungen kann ohne Langzeitversuche, (keine vorgelegt) nicht beantwortet werden. Allergene und antigene Eigenschaften spielen nach den bisherigen Erfahrungen keine bedeutende Rolle.

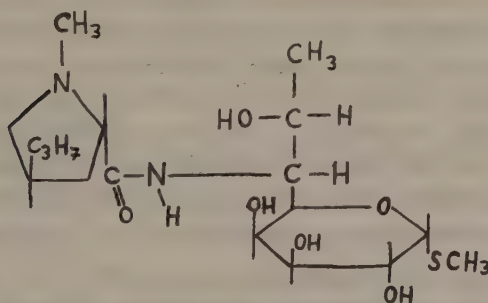
Untersuchungen zur Kompatibilität mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutika werden nicht vorgelegt.

Die Tierversuche über die nutritive Wirksamkeit sind zwar nicht sehr zahlreich, doch bezüglich der Broiler sehr aussagefähig. Das kann nicht im gleichen Maße über die Schweine- und Kälbersversuche gesagt werden. Die nutritive Wirksamkeit dieses Stoffes kann schon mit niederen Dosen von 5 - 10 ppm erreicht werden. Aus diesem Grunde ist die Substanz sehr

interessant, zumal sie wenig aus dem Darm resorbiert wird. Doch müßte das Schicksal im Organismus besser abgeklärt werden. Die früher beim Menschen bekannte Spezialindikation gegen Pseudomonas- und Proteusinfektionen ist nach der Einführung neuerer Antibiotika weniger bedeutungsvoll. In der Tiermedizin wird Neomycin zur Bekämpfung anderweitig resistenter Colistämme und der Staphylokokken-Mastitis eingesetzt.

Lincomycin

- A 1.) Lincomycin-HCl wurde 1961 in den Forschungslaboratorien Upjohn entdeckt. Es wurde hier erstmalig aus Kulturfiltraten der Actinomyceten: *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* isoliert. (Mason et al., (1962).
- A 2.) Die chemische Strukturformel der Base ist;
(Hoeksema et al., 1964)



Die Substanz besteht aus einer Amino -trans-L-4-n-propylhydratsäure, gebunden an eine Octose. Außerdem enthält das Molekül ein S-Atom. (Kaplan et al., (1965).

Das Antibiotikum liegt als freie Base oder als Hydrochlorid vor. Letzteres ist ein weißes, aus orthorhombischen Kristallen bestehendes Pulver.

Schmelzpunkt: nicht angegeben

Löslichkeit	sehr gut	gut	gering
Lincomycin-Base	in den meisten organischen Lösungsmitteln, außer in Kohlenwasserstoffen	in H_2O	-
Lincomycin-HCL	in H_2O	in Methanol, Äthanol, Dimethylformamid	Aceton, Chloroform

Die Titration des kristallinen Hydrochlorids in wässriger Lösung zeigt, daß Lincomycin monobasisch ist, mit einem $pK_a = 7,5$ und dem Äquivalentgewicht von 455. Die Summenformel ist $C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCL \cdot H_2O$ mit dem Molekulargewicht von 461. Lincomycin zeigt keine charakteristischen Absorptionsmaxima im ultravioletten oder sichtbaren Lichtbereich.

Das Infrarot-Spektrum des Hydrochlorids in Mineralölsuspension zeigt jedoch charakteristische Absorption bei sehr vielen Frequenzen: (Herr et al., 1962) 3340, 3240, 3150, 3080, 2160, 1690, 1675, 1600, 1590, 1313, 1305, 1276, 1265, 1233, 1185, 1155, 1140, 1100, 1093, 1078, 1042, 1006, 990, 985, 970, 924, 906, 875, 855, 827, 793, 690, cm^{-1} .

Lincomycin-HCL ist rechtsdrehend: $(\alpha)_D^{25} = +137^\circ$ (c, 1% in Wasser) bzw. $+135^\circ - +150^\circ$ (Rotationsmessung in wässriger Lösung 200 mg/ml).

Trockenes, kristallines Lincomycin-HCL kann ohne merkliche Veränderung bis 12 Monate bei $70^\circ C$ gelagert werden, in wässriger Lösung mindestens 24 Monate bei $4^\circ C$. Lincomycin wird durch Perjodat oxydiert, aber

Titrationen sind nicht auswertbar, da der Endpunkt unscharf ist. (Herr et al., 1962).

- A 3.) Als Futteradditiv wird eine 1%-ige Vormischung unter der Bezeichnung Lincomix in den Handel gebracht.

1 kg Lincomix enthält:	Lincomycin-HCL Monohydrat	10 g
	Paraffinum liquidum	1 %
	getoastetes Sojabohnen-	
	mehl ("Carrier Grade	
	20") ad	1 kg

Es wird vom Hersteller für Mastgeflügel eine Konzentration des Wirkstoffes von 2 - 10 ppm empfohlen.

- A 4.) Lincomycin-HCL enthält mindestens 825 mcg Lincomycin-base-Anhydrid.

Der mikrobiologische Nachweis der Reinsubstanz erfolgt mit *Sarcina lutea* ATCC 9341. (Hanka et al., 1962):

- 2 Methoden: 1) Mit der Empfindlichkeit von 3-4 mcg/ml
 2) Eine Modifikation der ersteren mit einer Empfindlichkeitsgrenze von 0,25 mcg/ml; diese wird bei Blutspiegelbestimmungen angewandt.

Neff et al., (1963) haben eine mikroskopische Methode zum Nachweis des Lincomycins in Muskel, Niere, Leber, Fett- und Hautgewebe entwickelt, die eine Empfindlichkeit bis zu 1 mcg/g hat. Auch im Futtermittel erfolgt der Nachweis des Lincomycins auf mikrobiologischem Wege. Nachweis in Faeces und Harn erfolgt am besten durch radioaktive Markierung des Lincomycins.

- A 5.) Das Wirkungsspektrum des Lincomycins ist relativ eng und beschränkt sich im wesentlichen auf gram-positive

Bakterien: (Kaplan et al., (1968); Lewis et al., (1962)

Keimarten	MTC (mcg/ml)
Diplococcus pneumoniae (Felton I)	0,1
Pasteurella multocida P. 449	1,6
Staphylococcus aureus OSU 284	0,4
Staphylococcus aureus UC 771) ^x	0,8
Staphylococcus aureus UC 552) ^x	0,8
Staphylococcus albus ATCC 151	0,1
Streptococcus faecalis ATCC 6057	0,4
Streptococcus viridans 25 - 11	0,2
Streptococcus hemolyticus C 203	0,4
Clostridia	0,88 (0,36-1,4)) ^{xx}
Bacillus anthracis	0,25-0,5-8,0) ^{xx}
Corynebact. diphtheriae	2 (2-15)) ^{xx}
Neisserien	> 32
Mycobact. tuberculosis	geringgradig empfindlich) ^{xx}

Von den Mycoplasmen gelten als empfindlich

Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma gallisepticum

)^x Resistent gegen Erythromycin, Penicillin, Tetracycline und Streptomycin (Mason et al., (1962)

)^{xx} Nach Walter und Heilmeyer (1965).

Nach Lewis (1968) wirken 7-halogenisierte Derivate des Lincomycins aktiv gegen Malaria bei Versuchstieren.

Clapper et al., (1964) untersuchten in vitro die Empfindlichkeit einiger Bakterien gegen Lincomycin im Vergleich zu Erythromycin und Penicillin:

Tab. 11

Organismen	Anzahl der ge- testeten	% Empfindlichkeit					
		Lincomycin mcg/ml		Erythromycin mcg/ml		Penicillin G E/ml	
		10	1,0 0,1	10	1,0 0,1	10	1,0 0,1
Coagulase-pos. Staph.	74 (49) ^x	88	80 20	85	77 50	40	49 28
Coagulase-neg. Staph.	51	86	76 16	88	74 39	35	25 23
Streptoc. pyogenes	13	-	- 100	-	- 100	-	- 100
Diploc. pneumoniae	13	-	100 92	-	- 100	-	- 100
Strept. viridans	10	-	- 100	-	- 100	-	- 100
Strept. faecalis	6	100	67 33	-	100 88	100	88 0

^x 74 Stämme nur gegen 10 mcg/ml getestet; gegen 1,0 und 0,1 mcg/ml nur 49 Stämme.

Die meisten ⁾⁺T-Stämme, die ätiologisch für Nicht-Gonococcen-Urethritis verantwortlich sind, zeigen natürliche Resistenz. (Csonka et al., (1969) (-zitiert bei Sanders, 1970).

Ebenso sind die meisten Enterococcen (*Strep. faecalis*, MIC = 4-24 (0,4 - 46 ->100) mcg/ml) oder Gruppe D - Streptococci resistent.

Bei therapeutisch erreichbaren Konzentrationen zeigt sich Lincomycin gegenüber fast allen gram-negativen Bakterien inaktiv (Clapper et al., 1964; Kaplan et al., 1968; Lewis et al., 1962 .

Kagan et al., (1963) haben in einer Arbeit über die L-Form von Staphylococcen zum Ausdruck gebracht, daß Lincomycin - neben Tetracyclinen, Chloramphenicol, Erythromycin und Oleandomycin - durch Störung der Proteinsynthese das Wachstum der L-Formen hemmen kann. Auch Carter et al., (1966), Changet al., (1966), Cundliffe, E. (1969) und Ma et al., (1963) unterstützen diese Vorstellung: Lincomycin hemmt die Proteinbiosynthese in empfindlichen Microorganismen durch Hemmung der Bindung der aminosäure-aktivierten Transfer-RNS an Ribosomen.

Studien über die Anwendung von C¹⁴-Lysin in der logarithmischen Wachstumsphase von *Staph. aureus* haben gezeigt, daß ca. 92% des Einbaus der Aminosäure in die Eiweißfraktion des Organismus durch 50 mcg/ml des Lincomycins gehemmt wird. Die Interferenz mit der Proteinsynthese beginnt sofort. Der Einbau der markierten Verbindung in die Zellwand ist nicht signifikant betroffen, wenn auch die Menge des Lysins in den Wänden behandelter Bakterien verhältnismäßig zunimmt. Die Synthese von

) + Mycoplasma-

RNS wird durch Lincomycin nicht gestört. Dagegen ist der Aufbau der DNS nach 15 Minuten einer Lincomycin-einwirkung gehemmt und dann gestoppt. (Josten et al., 1964). Der Wirkungsmechanismus des Lincomycins ist demnach dem des Erythromycins, des Tetracyclins und des Chloramphenicols ähnlich. (Feingold, 1963; Carter et al., 1966).

Wenn erythromycin-resistente aber lincomycin-empfindliche Staphylococcen gleichzeitig dem Einfluß von Erythromycin und Lincomycin ausgesetzt werden, kann ein Antagonismus beobachtet werden. (Griffith et al., 1965).

Lincomycin wirkt in therapeutisch erreichbaren Konzentrationen meist bakteriostatisch. Eine bakterizide Wirkung ist abhängig von der Empfindlichkeit des Erregers und der Dosis. (Kaplan et al., 1968). Sie wird oftmals erst nach einer 30-mal höheren Dosis als der bakteriostatischen erreicht. Die Resistenzsteigerung gegen Lincomycin geht in vitro nach dem "multi-step" Typ vor sich (Kaplan et al., 1965).

(s. Abb. 1).

DEVELOPMENT OF RESISTANCE BY STAPH. AUREUS TO LINCOMYCIN
DURING SERIAL TRANSFER IN BROTH CONTAINING HALF
THE MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION OF DRUG

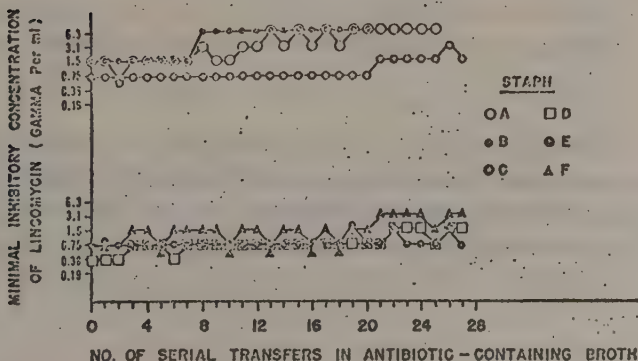


Abb. 1

Es wird über "de novo-Resistenz" berichtet bei:
ca. 15 % der getesteten

Staphylococcenstämme (Clapper et al., 1964),
Streptococcen der Lancefieldgruppe A (Dixon, 1968;
Kohn et al., 1968, Sanders
et al., 1968)
Pneumococcen (Dixon, 1967; Kislak, 1967)
Streptococcen der Viridans-Gruppe (Sprunt et al.,
1968)

(Das Material stammt von Patienten, die mit Lincomycin oder Erythromycin behandelt worden waren.)

Eine Kreuzresistenz ist nachgewiesen gegen verschiedene Macrolide, (s.u.), über deren Frequenz und Höhe bei den verschiedenen Autoren keine Übereinstimmung herrscht.

Dixon (1967)¹ und Kislak (1967)² haben eine Kreuzresistenz zwischen Erythromycin und Lincomycin gegen Pneumococcen beschrieben. Von Sanders et al., (1968)³, Kohn et al., (1968) und Lowbury et al., (1968)⁴ wurden entsprechend kreuzresistente Streptococci pyogenes isoliert. Dixon (1968) berichtet erstmalig vom Auftreten dieser Kreuzresistenz bei Strept. pyogenes (Gruppe A der hämolysierenden Streptokokken).

[1,2,3,4 zitiert bei Dixon (1968)].

Monnier et al., (1967) bestätigen mit ihren Untersuchungen die Tatsache der Kreuzresistenz zwischen Lincomycin und Erythromycin und stellten dazu eine Kreuzresistenz auch zu Spiramycin, einem anderen Macrolid, fest. (Tab. 12)

Tab. 12

Antibiotika	Resistenzrate (8Staph.-Stämme) (=MIC nach den Pass. zu MIC vor den Pass.)			
	Anzahl d. Pass.	Lincomycin	Erythromycin	Spiramycin
Lincomycin	8	- 2,0	- 2,0	- 2,0
Erythromycin	8	0,256- 2,0	- 2,0	0,064 - 2,0
Spiramycin	20	1,0 - 2,0	- 2,0	- 2,0

Sprunt et al, (1970) weisen eine Kreuzresistenz zwischen Lincomycin und Erythromycin gegenüber *Streptococci viridans* nach. 67% der untersuchten Patienten (24 von 36 Personen) wiesen oropharyngeale *Strept. viridans*-Populationen auf.

Aus anschließender Tabelle ist zu entnehmen, wie sich die Anzahl der Patienten mit Erythromycin- und Lincomycinresistenten Stämmen aufteilte.

Tab. 13

eingesetztes Antibiotikum	Patientenanzahl	Anzahl der Patienten mit resistenten <i>Streptococci viridans</i> gegen:	
		Erythromycin	Lincomycin
Lincomycin	11	9 (82%)	9 (82%)
Erythromycin	24	14 (58%)	12 (50%)
Beide Antibiotika	1	1	1

Bei Testung einzelner *Strept. virid.*-Kolonien, die gegen beide Antibiotika resistent waren, (insgesamt bei 22 Patienten) zeigte sich, daß in 15 Fällen eine Kreuzresistenz gegen 100 mcg/ml Erythromycin sowie 10 mcg/ml Lincomycin bestand.

Nach Hye-Knudsen (1969) sind gegen Lincomycin nur multiresistente *Staphylococcus aureus*-Stämme resistent, die auch immer gleichzeitig gegen Erythromycin resistent sind.)^x Aber Erythromycin-resistente Stämme sind nicht unbedingt auch Lincomycin-resistent.

[^x Wird auch bestätigt von Duncan (1968).]

Neben der Kreuzresistenz wird auch ein Antagonismus zwischen Lincomycin und Erythromycin beschrieben. Griffith et al., (1965) berichten, daß bei gemeinsamer Einwirkung beider Antibiotika auf *Staphylococcus*-stämme eine antagonistische Wirkung auftreten kann. Dieser Antagonismus beruht nicht auf einer chemischen Reaktion zwischen den beiden Antibiotika, sondern scheint von der unterschiedlichen stimulierenden Wirkung der beiden Antibiotika auf den Metabolismus der Bakterienstämme herzurühren. Auch Oskam et al., (1966) bestätigen einen Antagonismus dieser beiden Antibiotika.

Nach Oskam et al., (1966) hat Lincomycin bei Kombination mit Tetracyclinen einen potenzierenden Effekt in vitro auf koagulasepositive *Staphylokokken*. Eine Kombination von Erythromycin und Lincomycin hat nach Oskam et al. (1966) und nach Griffith et al. (1965) dagegen einen antagonistischen Effekt auf die gleichen Keimgruppen.

Clindamycin = ein Lincomycin-Analogon

Clindamycin und seine Analoga können in vitro signifikant den Transfer von übertragbaren Resistenzfaktoren von Donor auf Empfängerzelle bei *Escherichia coli* hemmen. Allerdings ist eine Vorbehandlung der Donor-Stämme vor der "Paarung" mit dem Recipienten notwendig.

Die Hemmung des Transfer vom Donorstamm war nur so lange nachweisbar, wie die Substanz im Medium vorhanden war. Es ist fraglich, ob dieser Mechanismus, der doch einer erheblichen Vorbehandlung bedarf, auch in vivo zum Tragen kommt. (Roeser, J., 1968).

- A 5)b Lincomycin-HCL wird im Verdauungstrakt hauptsächlich im Duodenum zu 30 - 35 % resorbiert. Nach Meyer et al., (1963) ist die Resorption bei der Ratte für Dosen ≤ 10 mg/Ratte annähernd Null. Die Lincomycin-Blutspiegel sind nach oraler Applikation bei der Ratte kein direktes Maß für die Resorption, da die Substanz sehr schnell aus der Zirkulation entfernt wird. Es wurde an keinem Organ eine Kumulation von Lincomycin nachgewiesen; allerdings besteht eine besondere Affinität zum Knochenmark: nach Walter und Heilmeyer, (1965) konnten bei Osteomyelitiden 13 - 18 % der jeweiligen Serumwerte in Knochenstücken nachgewiesen werden. (Holloway et al., (1963), zitiert bei Walter et al., (1965) (vergl. auch später).

Bei Ratten, die mit 25 mg Lincomycin gefüttert wurden, wurde die gesamte Dosis noch nach 30 Minuten ^{im Darm} wiedergefunden (Technik nach Cori, 1925), (Meyer et al., 1963). Zwei Stunden post appl. waren erst 2,5 - 10 mg resorbiert (möglicherweise im proximalen Duodenumabschnitt). Die maximale Menge im Gesamtkreislauf während der Periode der größten Resorption betrug ca. 0,4 mg, was deutlich macht, wie schnell Lincomycin aus dem Blut entfernt wird.

4 Stunden post appl. war ca. die Hälfte der im Duodenum nicht resorbierten Menge ^{im} Caecum (also ca. 7,5 - 11 mg) nachzuweisen.

Die Autoren vermuten, daß die "andere Hälfte" durch bakterielle Wirkung "ausgeschaltet" wird, können dies aber nicht experimentell nachweisen.

In den folgenden 8 Stunden war kein weiterer Verlust der verbleibenden Menge von ca. 40% der Dosis im Caecum und Ileum zu vermerken.

Mit dem Harn wurde ca. 16% ausgeschieden, meistens innerhalb 6 Stunden post applicationem. 42,4 % der applizierten Dosis sind also nicht wiedergefunden worden.

Untersuchungen von Meyer et al. (1963) zur Verteilung des Lincomycins nach i.v. Applikation:

Tab. 14

Tierart	Appl.	Dosis	Ergebnisse
Ratten	s.c. 1 x	25 mg/ Tier Lincomycin	nach 4 Std. waren ca. 0,4 mg in der Galle und ca. 0,7 mg über die Faeces ausgeschieden Frage: Wo bleibt der Rest von 14,9 mg?
Ratten	i.v. 1 x	25 mg/ Tier Lincomycin	<u>Verteilung im Blut</u> 2 Min. post inj. 15 Min. post inj. 1.Ratte 600 mcg/ml 42 mcg/ml 2.Ratte 350 mcg/ml 51 mcg/ml 3.Ratte 137 mcg/ml 40 mcg/ml 30 Min. post inj. 0,3 mg/ml Blut Lincomycin im gesamten Organismus verteilt, außer im Gehirn; 73 % der Gesamtdosis sind nachweisbar. Wo ist der Rest?

Gray (1962) stellte bei Hunden)⁺ nach 6-monatiger Lincomycin-Zufütterung folgende Blut- und Gewebespiegel fest. ()⁺ vergl. Langzeitversuch, S. 96)

Tab. 15

Lincomycin Levels in Blood and Tissue of Dogs

Oral doses, 1/3 dose T.I.D.
3x7g2.

Dose Mg/kg	Dog No. and sex	Path No. 62-	Mcg. Lincomycin Base per gm. or ml.						
			Lung	Liver	Kidney	Muscle	Bile	Spinal Fluid	Blood Serum
30	3721 ♀	618	4.6	4.5	4.9	1.4	22.2	0(<0.3)	2.5
	3720 ♀	619	1.3	1.5	1.7	<1.0	21.2	0	7.8
	4281 ♂	620	1.7	6.4	3.1	1.5	61.6	0	8.4
	4272 ♂	621	1.5	20.5	17.9	<1.0	144.2	0	6.8
	Ave.		2.3	8.2	6.9		62.3	0(<0.3)	6.4
100	3681 ♀	622	15.8	18.2	45.1	3.1	103.1	0.7	11.4
	3720 ♀	623	30.8	47.2	49.1	5.0	139.3	0.5	8.5
	3700 ♂	624	18.0	52.3	51.1	3.9	262.8	0(<0.3)	11.7
	2683 ♂	625	13.7	19.0	22.3	3.9	133.1	0.4	18.8
	Ave.		19.6	34.2	41.9	4.0	160.0		
300	3694 ♀	626	29.2	66.5	104.6	13.8	808.6	2.1	5.9
	3704 ♀	627	20.7	47.2	70.2	15.6	916.0	1.3	45.7
	3734 ♂	628	22.9	25.0	55.9	5.3	559.7	1.0	32.8
	3689 ♂	629	14.7	27.8	34.7	2.7	416.6	0.4	71.2
	Ave.		21.9	41.6	66.4	9.4	675.2	1.2	38.9

Samples on 4 control (no dose) dogs were also assayed. All samples on 2 dogs (3686, 62-115 and 3710, 62-617) were inactive (<1.0 mcg. per gm. on tissue and <0.3 mcg. per ml. on fluid). One dog (3880, 62-616) showed trace (ca 1.0 mcg./gm. activity in lung, liver, kidney and muscle extracts. The 4th dog (4262, 62-614) showed considerable activity in the lung* and a trace (ca 1.0 mcg./gm.) in the liver (all other samples were inactive). The lung assayed at 38.6 mcg./gm. The lung assay was repeated with 4 dilutions with results of 33.0, 31.9, 32.5 and 31.8 mcg./gm. The repeat assays indicate that the dose response of the lung is parallel to the dose response of the lincomycin standard.

*No explanation for antibiotic level in lung of control dog 4262 was known; perhaps this animal had been inadvertently dosed a few hours before sacrifice.

aus Dossier II.2, S. 00416

Kaplan et al., (1965) untersuchten beim Menschen die Blutspiegel nach oraler Applikation von 0,5 g und 1,0 g Lincomycin hinsichtlich der Resorptionsgröße und -geschwindigkeit nüchtern und nach dem Essen. (s. Tab. 16).

Tab. 16

Kaplan et al.: STUDIES OF LINCOMYCIN 59/141

TABLE 3.—SERUM AND URINE CONCENTRATIONS OF LINCOMYCIN

Dose of Drug: Concentrations in Serum and Urine ($\mu\text{g./ml.}$)
0.5 gm. p.o. 1.0 gm. p.o.

Time (hours)	Fasting		After Meal		Fasting		After Meal		0.6 gm. IM	
	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range	Mean	Range
0	0	0.3	0	0.2	0	0.4	0	0.3	0	0
1	0.6	1.1	0.3	0.4	0.8	1.4	0.3	2.2	9.3	6.9-11.6
2	1.1	2.0	0.6	0.9	1.5	3.0	1.1	2.6	8.7	7.0-10.6
4	1.8	3.4	0.7	0.9	2.5	4.7	1.5	2.1	7.3	5.8-8.3
6	1.7	3.0	0.6	0.9	1.9	2.5	1.4	2.0		
8	1.4	2.0	0.6	0.9	1.3	2.2	1.1	1.8	5.1	4.2-5.6
12	0.9	1.4	0.5	0.9	0.9	1.7	0.7	1.1	3.2	1.8-4.0
24	0.3	0.7	0.4	0.6	0.4	0.6	0.5	0.6	1.1	1.1-1.2
24 hour urine excretion (mg.)	5	17.6		13.5	47.0	52.8	16.0	74.4	251.6	209-358

Die beiden Skizzen (s. nächste Seite) veranschaulichen deutlich die Ergebnisse. (Abb. 2 u. 3)

MEAN SERUM CONCENTRATIONS OF LINCOMYCIN
AFTER INGESTION OF 1.0 GM P.O.

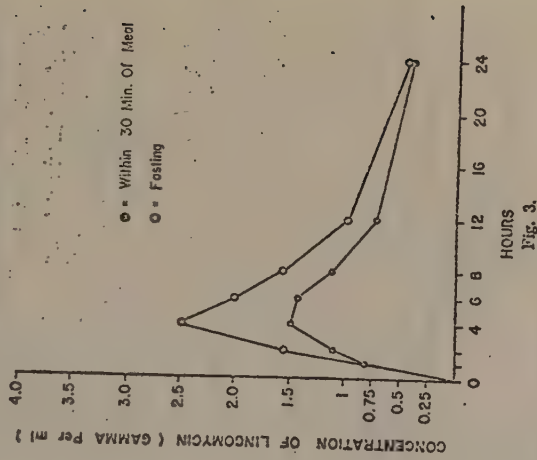


Abb. 3

MEAN SERUM CONCENTRATIONS OF LINCOMYCIN
AFTER INGESTION OF 0.5 GM P.O.

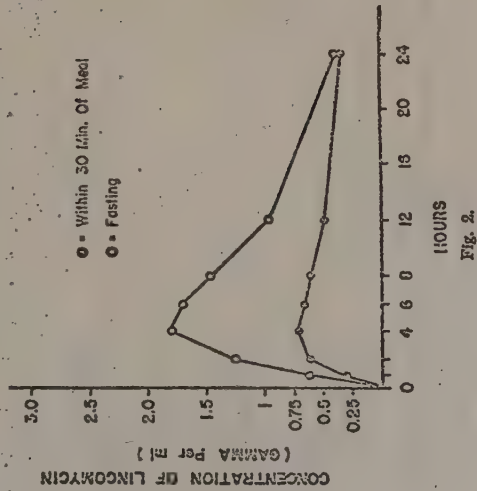


Abb. 2

In Tabellen 17 u. 18 sind die tabellarisch zusammengefaßten Ergebnisse von Verteilungs- und Resorptionsstudien am Menschen nach Lincomycin-Applikation in verschiedener Weise aufgeführt. (Vavra et al., 1963)

Tab. 17			Blutspiegel	
Einmalige Dosis von:	Applikationsart:	Zeit post applikationem	maximal mcg/ml	minimal
500 mg	oral	4 Std.	3,4	
		12 Std.		1,1
100 mg	i.m.	1 Std.	2,7	
		12 Std.		<0,5
200 mg	i.m.	1 Std.	3,8	
		12 Std.		0,6 ± 0,2
600 mg	i.m.	1 Std.	11,6 ± 0,8	
		8 Std.		5,8 ± 0,6
		12 Std.		3,2 ± 0,2
		24 Std.		0,8 ± 0,1
600 mg	i.v.	2 Std.	15,9 ± 0,8	
	2-Std. lange Infusion	8 Std.		3,8 ± 0,3
		12 Std.		2,2 ± 0,2
		24 Std.		0,5 ± 0,1

Depotwirkung bei i.m. Appl.; gegenüber i.v. Appl. schnellere Elimination

Tab. 18

wiederholt appl. Dosen	Applikations- intervall	Versuchs- zeit (+ letzte. Dos.)	Appl.- art	Zeit post appl. bzw. Gesamtver- suchszeit	Blutspiegel (mcg/ml)	
					maximal	minimal
500 mg	6-stdg.	174 Std. (168 Std)	oral	4 Std. in ganzer Vers.-zeit	5,7 ± 1,2	2,4 - 3,6
600 mg	8-stdg	96 Std.	i.m.	in Gesamt- zeit	Ø 12,2 (10,8 - 13,2)	5,8 - 13,2 Ø 6,4 (5,8 - 7,0)
300 mg	12-stdg.	74 Std.	i.v.	insgesamt	Ø 9,5 (7,7 - 9,8)	Ø 1,6 (1,3 - 1,8)
600 mg	6-stdg.	74 Std.	i.v.	insgesamt	Ø 17,5 (15 - 19,8)	Ø 8,2 (6,3 - 9,4)

Die Urinspiegel wiesen nach einmaliger bzw. mehrmaliger Applikation des Lincomycins folgende Werte auf: (Vavra et al. 1963)

Tab. 19

Applika- tion	Dosis	wiedergefundene Lincomycinmengen nach 24 Std.	Abweichung
einmalig oral	500 mg	23,2 mg = 4,6 %	(0,6 - 14,6 %)
einmalig i.m.	100 mg	47,0 mg = 47,0 %	(25,7 - 89,6 %)
	200 mg	68,0 mg = 34,1 %	(16,8 - 76,6 %)
	600 mg	165,1 mg = 27,5 %	(5 - 51 %)
einmalig i.v.	600 mg	76,0 mg = 12,7 %	(5,2 - 30,3 %)
oral		wiedergefunden im Urin :	
3 Tage lang alle 6 Std.	250 mg	in 96 Std. 109 mg (=3,6%)	(2,0 - 6,0)
3 Tage lang alle 6 Std.	500 mg	in 96 Std. 185 mg (=3,1%)	
7 Tage lang alle 6 Std.	500 mg	in 192 Std. 410 mg (=2,8%)	(0,7 - 7,0)

Die Diskrepanz in den Ergebnissen nach i.m. und i.v. Applikation von 600 mg ist vorläufig noch nicht zu erklären.

Eberts et al. (1963) führten Versuche mit radioaktiv-markiertem Lincomycin an Hunden durch. Sie applizierten peroral 500 mg ^3H -Lincomycin-HCL und zu späterem Zeitpunkt die gleiche Dosis nochmals i.m.

Ergebnis: oral, nach 4 Std. : max. Blutspiegel: 4,5 mcg/ml
mit Halbwertszeit von 4,1 Std.

i.m., nach 10 Min.: max. Blutspiegel 25,2 mcg/ml
mit Halbwertszeit von 4 Std.

Oral: 14 % der Radioaktivität wurden im Harn
wiedergefunden,
77 % in den Faeces

i.m. 49 % im Harn
38 % in Faeces

Die Halbwertszeitkurven der Harnausscheidung waren biphasisch mit Werten von 4,3 Std. und 27,4 Std. für die orale Dosis, und 3,8 Std. und 20,4 Std. für die i.m. Dosis. Die Harnausscheidung war zwischen 16 und 24 Std. und die Faecesausscheidung in 48 Std. bei beiden Applikationsarten abgeschlossen.

Die von Eberts et al., (1963) festgestellte Halbwertszeit von 4 Stunden im Plasma steht im Widerspruch zu der schnellen Elimination des Antibiotikums aus dem Blutkreislauf. Aus den Arbeiten von Nicks et al., (1965) geht jedoch hervor, daß ^{nach} dieser ersten schnellen Elimination im Verlauf der folgenden Stunden trotz Absetzen der Droge ein Wiederanstieg der Lincomycin-Blutspiegel nachweisbar sein kann. Dies betrifft jedoch nicht alle Versuchstiere. Die Tatsache weist darauf hin, daß das Lincomycin aus dem Blutkreislauf zunächst in einem affinen Gewebe gebunden wird, (möglicherweise im Knochenmark, von dem aus es nach Aufhören der Antibiotika-Zufuhr unter Einstellung eines neuen Verteilungsgleichgewichtes ^x).

Eine solche reversible Bindung kann auch die als biphasisch beschriebene Ausscheidung mit dem Harn erklären.

Die Vorstellung von einem derartigen Speichervorgang wird unterstützt durch die Arbeit von Davis et al., (1969), der bei Ratten zeigte, daß bei relativ schnell abfallendem Blutspiegel die Konzentration

^x wieder im Blutkreislauf erscheint.

im Knochengewebe zunächst ansteigt, und zwar in nicht unerheblichen Werten.

Die Rückgewinnungsrate von 91 % bzw. 87 % zeigt, daß keine wesentlichen Rückstände bzw. Metaboliten im Organismus zurückbleiben.

Lincomycin wird beim Menschen vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. 20 - 35 % der applizierten oralen Dosis gelangen in den Organismus.

Nach 500 mg per os sind maximale Blutspiegel von 2 - 5 mcg/ml erreichbar.

Bei 1 g Lincomycin per os werden um ca. 50 % höhere Blutspiegel erreicht als nach 500 mg und zwar in 2 - 8 Stunden,

- nachweisbare antibakterielle Aktivität hält ca. 12 - 24 Std. an-(Vavra et al., 1963; Medina et al., 1963).

i.m. maximale Blutspiegel nach 30 Minuten

Konzentration von 8 - 12 mcg/ml nach 1 - 2 Std.

1 - <1 mcg/ml nach 24 Std.

- alle 12 Std. wiederholte Injektion von 300 mg Lincomycin erzeugt Blutspiegel von

9 - 11 mcg/ml, welche nach 12 Std. auf 2 mcg/ml abgefallen sind,

- alle 12 Std. wiederholte Injektion von 600 mg → maximal 15 - 20 mcg/ml (Ma et al., 1963; Wagner et alway, 1964)

i.v. 600 mg in 500 ml 5%-iger Dextrose-Lösung, in einer 2-Std.-Periode gegeben, erzeugt therapeutische Blutspiegel für 14 Stunden.

Die biologische Halbwertszeit des Lincomycins sowohl nach oraler, intramuskulärer als auch intravenöser Applikation liegt etwa bei 5 - 6 Stunden.

Die renale Ausscheidung des Lincomycins ist begrenzt und variiert stark, je nach Applikationsart:

einmalig 500 mg oral $\rightarrow$ 4 % (1-30 %) werden
renal ausgeschieden,

einmalig 600 mg i.m. oder i.v. $\rightarrow$ 15 % (2-30 %) werden renal ausgeschieden.

Als wichtigster Exkretionsweg ist die Galle anzusehen. Lincomycin ist in extra- und intracellulären Flüssigkeiten verteilt und in den meisten Geweben (beim Menschen) nachweisbar. Lincomycin ist im Liquor cerebrospinalis nur bei Meningitiden nachweisbar, aber therapeut. nicht ausreichend (bei Dosis von 600 mg) (Lerner, 1969). Der Liquorspiegel erreicht nur 40 % der Blutspiegel.

Nach oraler Applikation ist Lincomycin im Augenkammerwasser kaum nachweisbar, jedoch nach parenteraler Applikation von 600 mg, alle 4 Std. injiziert, lassen sich therapeutisch wirksame Spiegel erreichen. (Becker, 1969).

Lincomycin durchbricht die Placentaschranke und kann in der Amnionflüssigkeit und im Serum der Nabelschnurgefäße nachgewiesen werden. In der Muttermilch können Lincomycinspiegel in der Größenordnung der Blutspiegel gefunden werden.

Eine starke Affinität des Lincomycins besteht zum Knochengewebe. Die Konzentrationen hier sind oft $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ so hoch wie die gleichzeitigen Blutspiegel. (Davis et al, 1969; Kessler et al., 1967).

Holloway et al. (1963) fanden eine Konzentration von 1 - 2,2 mcg L./g Knochen bei gleichzeitigen Blutspiegeln

von 6 - 16,5 mcg/ml. In einem Fall wurden 6,6 mcg/g Knochen gefunden, jedoch kein gleichzeitiger Blutspiegel.

Davis et al., (1969) prüften die Lincomycinabsorption im Knochen:

Ausgewachsene ♂ Ratten, 250 - 300 g KG, i.m. 100 mg Lincomycin-HCL/kg KG.

In Abständen von 1/4, 1/2, 1, 1 1/2, 3, 6 und 8 Std. nach der Injektion wurden jeweils 10 Ratten und 2 unbehandelte Kontrolltiere getötet. Für Blutspiegel-messungen wurden jeweils 7cm³ aus der Aorta abdominalis entnommen.

Der Lincomycingehalt in der reinen Knochensubstanz (Kompakta) der Mandibula wurde gemessen. Je 2 Mandibeln wurden zusammen bewertet. (pro Zeitabschnitt = 5 Werte).

Folgende Tabelle gibt die Ergebnisse wieder:

Tab. 20

Zeit post inj.	Blutspiegel mcg/ml Ø v. 10 Tieren	Stand.- abweichg.)*	Knochensubst.- spiegel mcg/g Ø v. 10 Tier.	Stand.) Abweichg.)*
15 Min.	20,9	(46 %)	2,4	(33%)
30 Min.	14,9	(28 %)	2,7	(26%)
1 1/2 Std.	12,7	(12 %)	3,1	(14%)
3 Std.	8,9	(14 %)	3,2	(11%)
6 Std.	5,4	(17 %)	2,6	(5,8%)
8 Std.	2,5	(20 %)	1,4	(12%)

Alle Kontrollen waren negativ, bzw. < 0,6 mcg/g Knochen oder < 0,3 mcg/ml Blut.

)* in der Originalarbeit als Standartabweichung bezeichnet, obwohl Standartabweichungen üblicherweise nicht in % angegeben werden.

Mensch: 500 mg Lincomycin, oral an fastende Personen, erzeugten maximale Blutspiegel nach 4 Std. von 1 - 4 mcg/ml Serum (McCall et al., 1967; Vavra et al., 1963). Mageninhalt verzögert und erniedrigt jedoch die Resorption (gilt nur für Lincomycin-Base, nicht für Lincomycin-Hydrochlorid), sodaß die erreichten Blutspiegel nicht mal mehr bakterio-statisch wirken (Kaplan et al., 1965; McCall et al., 1967).

Maximale Blutspiegel von 6 - 20 mcg/ml werden 1 Std. nach i.m. oder i.v. Applikation von 600 mg erreicht (Kaplan et al., 1965; Vavra et al., 1963).

Rectale Applikation^{en}/von wäßrigen Lincomycinlösungen ergeben halb so hohe Blutspiegel wie orale Verabreichung (Wagner et al., 1968). Das spricht für eine Absorption im vorderen Teil des Duodenum^s. In Körperflüssigkeiten und Geweben können die Lincomycinspiegel gelegentlich jene im Blutplasma gefundenen übertreffen (Medina et al., 1963).

Oral verabreichtes Lincomycin wird primär in Galle und Faeces ausgeschieden, nur 5 - 25% der Dosis kann im Harn nachgewiesen werden (Kaplan et al., 1968; McCall et al., 1967; Medina et al., 1963).

Nach parenteraler Gabe erhöht sich die renale Ausscheidung des Lincomycins. Bei Patienten mit ernstesten Nierenerkrankungen sind die Blutspiegel und die Exkretionsrate 3 - 7 mal höher als normal.

Rückstandsuntersuchungen

Tab. 2-1

Tierart	Applikations- art u. -zeit	Dosis	Untersuchungsergebnisse
Broiler 7 Wo alt Batterie- haltung)*	oral 10 Tage	400 ppm	Während der Behandlungszeit: signifikante Lincomycinspiegel in Niere, Leber und Serum; Fett, Haut und Muskel: negativ 1 Tag nach Absetzen des Lincomycins: nur in Niere und Leber noch Lincomycin nachweisbar; 2 Tage nach Absetzen: alle Gewebe Lincomycin-frei Knochengewebe wurde nicht untersucht
	oral 24 Tage	10 ppm	Kein Lincomycin nachweisbar in Serum, Niere, Leber, weißem Muskel, rotem Muskel, Haut und Fett.
Broiler 9 - 11,5 Wo alt)**	oral 7 Tage	2 g/gal 4 g/gal 6 g/gal 8 g/gal	Je höher die Dosis, umso länger ist die Substanz in Geweben nachweisbar. Im Nierengewebe persistiert das Lincomycin am längsten; bei Dosis 8 g/gal bleibt es hier 72 Std. nachweisbar, bei 2 g/gal bleibt es 48 Std. nachweisbar.

In der gleichen Arbeit wird eine unvorhersagbare Nachweisbarkeit von Lincomycin im Fettgewebe von einzelnen Individuen festgestellt und zwar noch nachdem alle anderen untersuchten Organe Lincomycin-frei waren. Es wird außerdem eine hohe Affinität des Antibiotikums zum Luftsack festgestellt; nach 6 g/gal über 7 Tage können bis zu 33,1 ppm im Luftsackgewebe gemessen werden. - Als Nebenbefund wird bei hoher Dosis, z.B. 8 g/gal, ein erhöhter Wasserbedarf (bis zu 65 % mehr als Kontrollen) festgestellt, ohne daß gleichzeitig "nasser Kot" aufgetreten wäre. - Nach allen Dosierungen trat kein Wachstumseffekt auf.

Tierart	Applikations- art u. -zeit	Dosis	Untersuchungsergebnis
Puten)**	oral 24 Tage	40 ppm	(letzter Applikationstag = Schlachttag) In Serum, Niere, Leber, roter und weißer Muskulatur, Haut, Magen und Herz war kein Lincomycin nachweisbar; Knochengewebe nicht untersucht
	10 Tage	400 ppm	
Puten)**	oral 10 Tage	10 ppm	Schlachtung am 10. Versuchstag; die gleichen Gewebearten wie im Versuch zuvor (**) wurden untersucht und als negativ befunden. Bei dieser Dosis jedoch wurden in Niere und Leber Rückstände festgestellt, 2 Tage später waren alle Gewebe Lincomycin-frei. Knochen nicht untersucht
		100 ppm	
		400 ppm	
Puten)* 1 Wo alt	s.c. 1-malig	2,5 mg/kg KG	(35 Tiere/Gruppe) Serumproben wurden von je 5 Tieren aus den beiden höher dosierten Gruppen nach 0, 1, 2, 4, 8, 24 und 48 Std. analysiert: Nach 1 u. 2 Std. waren alle Werte positiv, nach 4 Std. nur noch bei je 4 Tieren/Gruppe, nach 8 Std. wiesen alle Tiere negative Blutspiegel auf. Leber- und Nieren-Proben ergaben 24 Std. nach der letzten Applikation negative Lincomycinnachweise.
		5 mg/kg KG	
		10 mg/kg KG	
	oral 6 Tage	200 mg/gal	(35 Tiere/Gruppe) Untersuchungsmethode wie zuvor; Leber- und Nierenproben wurden 0, 24 und 48 Std. nach Absetzen genommen; pos. Serumspiegel bei allen Tieren der höchstdosierten Gruppe (5 Tiere) nach 0 u. 1. Std., bei 4 Tieren nach 2. Std., bei 1 Tier noch nach 4 Std., bei keinem der Tiere mehr nach 8 Std.; nur zur Absetzzeit war in der Leber ein pos. Lincomycin-Nachweis möglich.
		400 mg/gal	
		800 mg/gal	

Rückstandsuntersuchungen

Tab. 23

Tierart	Applikations- art u. -zeit	Dosis	Untersuchungsergebnis
Puten) **	oral 6 Tage	Lincomycin- Eluate (Lot No. 41 M-036) (400 mg R.S./g) 3 Tieren, nach	gleiche Versuchsbedingungen wie zuvor ; die berechnete Menge der täglichen Aufnahme an Lincomycin-Reinsubstanz (R.S.) war 24 - 25 mg/ lb KG; pos. Serumspiegel zur Absetzzeit bei allen 5 Tieren, nach 1 Std. nur bei 2 Tieren, nach 2 Std. bei 4 Std. bei 4 Tieren; nach 8 Std. war in keinem der 5 Seren mehr Lincomycin nachweisbar. Leber- und Nierenproben waren nur zur Zeit des Abstützens positiv.
Puten) **	oral 7 Tage	4 g/gal Lincomycin	In Leber, Niere und Serum war nur während 24 Std. nach dem Ab- setzen Lincomycin nachweisbar; am 2. und 3. Tag waren alle Ge- webe einschließlich Serum negativ.
Leggehennen	oral 7 Tage während der normalen Lege- periode	200 ppm 4 g/gal	4 Tage nach Abstützen des Lincomycins waren noch Rückstände in den Eiern nachweisbar. 4 Tage nach Abstützen noch Rückstände in den Eiern (Berechnete tägliche Lincomycin-Aufnahme über das Trinkwasser 262 mg/Tier, über das Futter 234 mg/Tier)

) * Neff et al. (1963) (28.6.)

) ** Nicks et al. (1965) (8.2.)

) ** Barbiers et al. (1964) (25.6.)

) ** Barbiers et al. (1964) (14.8.)

) * Nicks et al. (1965) (11.1.)

) * Nicks et al. (1965) (3.2.)

(alle = Werksversuche)

A 5) c Pharmakologische Untersuchungen sind nicht vorgelegt.

A 5)d LD₅₀ für Eintagsputenküken, oral (Linc.-HCL) =
9,9 g/kg KG

LD₅₀ für Eintagsküken, s.c. (wässrige Lösung des
Hydrochlorids) = 1600 - 1800 mg/kg

LD₅₀ für die Maus, i.p. = 1000 mg/kg

LD₅₀ für die Ratte, oral = 15,645 g/kg.

Die LD₅₀ für Lincomycin bei Schwein, Schaf, Rind, Kalb und Pferd wurde nicht bestimmt; nach Angaben der Herstellerfirma werden beim Schwein, Schaf und Kalb die tägliche Dosis von 5 mg/lb oral oder i.m. toleriert, bei Rind und Pferd täglich 5 mg/lb. i.m.; beim Pferd kann die gleiche Dosis auch i.v. ohne toxische Wirkung gegeben werden. (Literatur-Index im Dossier: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ^x).

Bei subcutaner Behandlung des Pferdes (Dosis nicht angegeben) entwickelt sich eine leichte Lethargie. 16 ^x)

Bei Kaninchen verursachte die orale Dosis von 5 mg/kg KG Diarrhoe, vermutlich in Folge Wirkung auf die überwiegend gram-positive Darmflora, durch Überwuchern mit Extremkeimen. Bei höheren Dosen wurden Todesfälle durch hämorrhagische Diarrhoen ausgelöst (56) ^x)

Hühnerfutter mit 2 - 4 ppm Lincomycin kann von Kaninchen problemlos aufgenommen werden.

^x) Original-Arbeiten bei der Firma hinterlegt.

Gray et al., (1964) stellten akute Toxizitätsversuche an verschiedenen Tierspezies an, unter Anwendung verschiedenster Applikationsarten:
Akute Toxizität

Tab. 24

Tierspezies () = Zahl	Appl.	Dosis mg/kgKG	Ergebnisse (Kriterien)
Ratte	oral	630 - 4000	Keine sichtbaren toxischen Erscheinungen; keine Todesfälle LD ₅₀ = 4000 mg/kg KG errechnet
Ratte	i.v.		LD ₅₀ = 342 mg/kg KG
Maus	i.v.		LD ₅₀ == 214 mg/kg KG
Maus	i.p.	400 - 1600	LD ₅₀ = 1000 mg/kg KG errechnet sterbende Tiere zeigten Krämpfe bis Exitus (1/2 Std. post inj.)
Affe (2)	oral	300	1-malige Gabe; keine Intoxikations-Erscheinungen, Blut- spiegel halten mehrere Stunden an
Hund (2)	oral	300	keine Intoxikations-Anzeichen; Blutspiegel halten mehrere Stunden an; 1-malige Gabe
Hund (2)	i.v.	2 mal 150	2 mal täglich, 5 Tage lang; = toleriert (8 Stunden Zwischenzeit)

Tierspezies () = Zahl	Appl.	Dosis mg/kgKG	Ergebnisse (Kriterien)
Hund KG: 12,2 kg	i.v.	943	an 1 Tag in 2-stündigen Intervallen gegeben - vorübergehende Entkräftung; 3. - 8. Tag post inj. leichte Erhöhung der Transaminasen (SGOT auf 128 E., SGPT auf 83 E.) Die Dosis läßt leicht toxischen Effekt in der Leber vermuten. Leberbiopsie 6 Tage nach Behandlung war negativ. Hund schien klinisch ganz gesund zu sein.
Hund (4)	i.m.	150	2 mal täglich inj. - kein Schmerz, keine Lahmheit, aber nach 3 Tagen Unterbrechung wegen Ödemen am Tarsus (sehr flüssige Injektionslösung in Oberschenkel) schnelle Normalisierung, keine zurückbleib. Entzündg. nach 1 - 2 Tagen, keine System-Intoxikationen, Blut- und Harnstatus nach 1 Woche: normale Werte
Putenküken (4) 1 Tag alt	s.c. (einmalig)	wägr. Linco- lösg. 1000mg/ kg KG	kein Todesfall
		2000mg/ kg KG	80% der Tiere starben in 1 Std., Überlebende erholten sich innerhalb 24 Std. und zeigten keine Spätschäden
		500 mg/ kg KG	leicht depressives Verhalten; aber 4 Std. post inj. alle toxischen Symptome verschwunden.

Tab. 24
(For's.)

Tierspezies () = Zahl	Appl.	Dosis mg/kg KG	Ergebnisse (Kriterien)
Puten (5) ♂ ausge- wachsen, 10 - 12 kg KG	oral einmal	log/kg KG Lincomy- cin-HCl (100-120g /Tier	Apathie, Cyanose und Schwäche als hervorstechendste Symptome (sublethaler Wirkungsgrad) Nach 5 Tagen scheinbar völlige Erholung ohne sicht- bare Rückfälle im Verlauf der 14 Tage Beobachtungs- zeit. Sektion: makroskopisch keine Veränderungen
Eintagsputen- küken	oral einmalig Appl.	5 g/kgKG Tinc.-HCl 8 g/kgKG 12,5 g/kgKG 20 g/kgKG 32 g/kgKG	Depression und Schwäche; Tod bei hohen Dosen.

Subakute Toxizität

Tab. 25

Tierspezies () = Zahl	Appl.	Dosis	Ergebnisse (Kriterien)
Ratte	s.c. tägl. 30 Tg	60mg/kg KG	ohne toxische Wirkung Bei allen drei Rattenversuchen Hämatogramme und Organgew. normal, keine Gewebeveränderung
Legehennen	oral 1 Wo	4g/Gallon Trinkwas- ser	errechnete Dosis/Tag: 262 mg/Tier, keine Ver- haltensstörungen, Eierproduktion nicht beeinflusst, Kot-Konsistenz normal; keine Morbidität und Morta- lität
Legehennen	oral 1 Wo	2000 ppm	keine nachteiligen Wirkungen. (Ergebnisse wie bei Dosis über Trinkwasser)
Broiler 9 1/2 Wo alt	oral 7 Tg.	8 g/Gallon Trinkwas- ser	keine toxischen Wirkungen oder überhaupt Nebenwir- kungen; errechnete aufgenommene Dosis/Tag: 191,3 mg/kg KG Sektion: keine moniliale Infektion des Magen-Darm- Traktes Wasseraufnahme war um 65% wie auch bei den Puten, (s. vorher), erhöht gegenüber Kontrollen, aber kein nasser Mist.

Tab. 25
(Forts.)

Tierspezies () = Zahl	Appl.	Dosis	Ergebnisse (Kriterien)
ausgewachsene Puten	28 Tg. 10 Tg.	40 ppm bis 400 ppm	keine Nebenerscheinungen
Puten 3 Wo. alt	7 Tg	4 g Linco- mycin/Gall. Wasser	keine Toxizität; keine Entwicklung moniliale Infektion des Magen-Darm-Traktes. Wasserverbrauch um ca. 9,6 % erhöht. Täggl. Lincom.- aufnahmen wurden berechnet mit 286,4 mg/kg KG Gewichtszunahme 285 g gegenüber 272,5 g (Kontrolle)

Subakute Toxizität

Tab. 26

Tierspezies () = Zahl	Appl.-weg (Antibiotika)	Dosis des Lincomycins	Ergebnisse (Kriterien)
Ratte (40)	oral	300 mg/kg od. weniger	30 Tage lang. Tiere gesund und frei von toxischen Anzeichen, prozentuale Gewichtszunahme war höher gegenüber Kontrolle mit Ausnahme der 8 Ratten der Gruppe mit 300 mg/kg, die den Kontrolltieren entsprachen. Gleiches gilt auch in geringerem Maße für die Futterverwertung. Blutwerte im normalen Bereich; Organgewichte im normalen Bereich; makroskopisch und mikroskopisch keine medikamentbedingten Veränderungen
Ratte (10/Gruppe)	oral 1 Monat	30 100 300	Keine Anzeichen von Intoxikation bezogen auf Wachstumsrate, Futterverwertung, Organgewichte, Blutstatus, klinische Beobachtung sowie pathologische Anatomie und Histologie.
Ratte	s.c.	15 mg/kg 30 mg/kg 60 mg/kg	täglich, 30 Tage lang. Keine Systemerkrankungen zu beobachten, Körpergewicht und Hämatogramme wie bei Kontrolltieren. Sektion: an Inj.-Stellen leicht vermehrte Vaskularisierung bei Tieren der beiden höheren Dosen.

Subakute bis chron. Toxizität

Tab. 27

Tierspezies () = Zahl	Appl.-weg Antibiotika	Dosis des Lincomycin	Ergebnisse (Kriterien)
Hund (12)	i.m.	15 mg/kg 30 mg/kg 60 mg/kg	28 Tage lang. Kriterien wie zuvor, nur unbedeutende Körpergewichtsabweichungen entsprechend der Dosis. Biochemische Analysen und Leberfunktionsteste zeigten keine Abweichungen von Normalwerten; keine Schmerzhaftigkeit durch Inj., keine ernsthaften Ödeme an den Tarsalgelenken.
Hund (3 Tiere/Gr.)	oral oral oral	500 mg/kg 750 mg/kg 30, 100 oder 300 mg/kg	3 Wochen lang (21 Tage). Sektion und Histologie o.B. bezüglich Lincomycingaben 1 Monat lang. Blutspiegel festgestellt (auch Nachweis in der Cerebrospinalflüssigkeit) 16 Std. nach Gabe von 1/3 der Tagesdosis; keine Intoxikationserscheinungen
Hunde	oral 1 Monat u. 6 Monate	300 mg/kg KG	Auswertung durch klinische Beobachtung. Hämatologische Daten, chemische Blutwerte, Harnanalysen; Organfunktionswerte, Sektion und Histologie. Ohne negative Wirkung
	3 Monate	400 mg/kg KG 800 mg/kg KG	keine Intoxikationserscheinungen

Tab. 27
(forts.)

Tierspezies () = Zahl	Appl.-Weg (Antibiotika)	Dosis des Lincomycins	Ergebnisse (Kriterien)
Hund	i.m. u/od. i.v. "für einige Tage"	150 mg/kg KG	Tiere blieben klinisch gesund
	i.m. 30 Tg. lang	60 mg/kg KG	ähnliche Ergebnisse wie oben
Hund (3/Gr.) 3 Gruppen	s.c. 28 Tage 2mal tgl. 1/2 Dosis	100 mg/kg KG 100 mg/kg KG 100 mg/kg KG	keine Entzündungen, keine Schmerzhaftigkeit an Injektionsstellen. Hämatogramm und andere Blutkonstanten sowie Harnuntersuchungen ergaben keine Abweichungen von den Normalwerten
Hund (16)	oral 6 Monate	30 mg/kg 100 mg/kg 300 mg/kg	Klinisch gesund geblieben; Körpergewicht normal, monatliche Hämatogramme und Harnstatus zeugten von guter Gesundheit während des Versuches. Sektion: keine medikamentbedingten Veränderungen. Schilddrüsen von 2 Hunden: fokale und diffuse interstitielle Lymphozyten-Ansammlungen; Viel Parenchymgewebe war "Ersatzgewebe"; Keiner der beiden Hunde hatte Kropfveränderungen. Außer einer geringgradigen lymphocytären Infiltration der Nieren bei einem Hund keine Veränderungen.
Katzen (3 /Gr.)	i.m. tägl. 2 1/2 Mo.	30 mg/kg 60 mg/kg	Keine Beeinflussung der Cochlear- und Vestibularfunktion.

Nach Versuchen mit Kaninchen schien Lincomycin (nicht genannt in welcher Präparation) vergleichsweise geringe gewebe-irritierende Eigenschaften zu besitzen. Nach einer Woche hatte Lendenmuskulatur, die mit 100 mg in 1 ml injiziert worden war (Lösungsmittel nicht genannt) noch ganz normales Aussehen. Erythromycin wurde als signifikant irritierend befunden: 50 mg/ml bewirkten eine Muskelveränderung, die mit der einer 6-fach grösseren Dosis von Lincomycin (300 mg/ml) zu vergleichen war.

Chronische Toxizität

etal.

Gray E.J.^V(1963) führte folgenden Langzeitversuch mit Ratten durch: (s. Tabellen 28 u. Forts.)

Chronische Toxizität

Tierart: Ratten (Upjohn - Wistar)

Tab. 28

lab. 28

Tiermaterial			Versuchsbedingungen			Ergebnisse (%-ual zu Kontr.)		Kontrollen und Allgem.-Daten		
Gruppe	Zahl/ Gruppe	Geschl.	Anfangs- gewicht	Dosis (ppm)	Applik.- weg	Beob.- zeit	Gewichts- verbesserung	Futtermitt- wertung		
I	10	♂	131,1 g	30) *	oral, per Sonde	1 Jahr	+ 8,8 %	+ 0,16 %		
	10	♀	110,0 g				+ 7,3 %	+ 4,0 %		
II	10	♂	122,5 g	100) *			+ 9,8 %	+ 4,04 %		
	10	♀	112,3 g				+ 0,02 %	- 2,12 %		
III	10	♂	133,1 g	300) *			+ 17,1 %	+ 5,1 %		
	10	♀	107,6 g				- 0,04 %	- 1,58 %		
IV	10	♂	121,7 g	-(K)			Gleichmäßiges Verhalten aller Gruppen während des Versuches; keine Diarrhoen			
	10	♀	106,6 g							

K: (Gruppe IV)
KG-Zunahme nach
1 Jahr 545 g (0),
bzw. 243,8 g (0),
FV: 12,39 (0)
20,32 (0)

*) Lincomycin

Blutstatus der Ratten aus dem Versuch von Gray^{etal} (1963)

Tab. 28 (Fort's.)

	Kontrolle (IV)				Gruppe I			Gruppe II			Gruppe III		
	♂	♂+♀ (Ø)	♀		♂	♂+♀ (Ø)	♀	♂	♂+♀ (Ø)	♀	♂	♂+♀ (Ø)	♀
Hämatokrit %	52,6	52,3	52,0		52,0	51,8	51,6	54,2	52,9	51,2	52,7	51,8	50,8
Erythrozyten			-			-			-			-	
Hämoglobin gesamt %	14,7	14,8	14,8		14,8	15,1	15,3	14,5	14,5	14,5	14,5	14,9	15,2
Leukozyten $\times 10^3/\text{cmm}$	19,2	17,7	16,1		16,1	15,7	14,7	15,2	16,8	18,3	13,7	12,8	11,9
Heterophile % nicht segm. segmentiert	17,4	-			19,7	23,7	27,6	15,1	19,7	24,3	14,3	16,8	19,2
Lymphozyten %	79,9	73,4	66,9		78,2	74,2	70,1	82,6	77,6	72,6	83,2	78,3	73,3
Monozyten %	1,5	2,3	3,0		1,1	1,4	1,7	1,4	1,4	1,4	1,2	2,9	4,6
Eosinophile %	1,0	2,5	3,9		1,0	0,8	0,6	0,9	1,3	1,7	1,2	1,8	2,4
Basophile %	-	0,5	0,1			-			-		-	0,3	0,5

Organgewichte der Ratten aus dem Versuch von Gray^{et al.} (1963) Tab. 28 (Forts.)

Gruppe	Geschl.	Leber		Nieren		Nebennieren		Gonaden (Hoden)		Herz	
		g	% des KG	g	% des KG	g	% des KG	g	% des KG	g	% des KG
IV (K)	♂	19,42	2,93	3,50	0,53	0,037	0,006	3,57	0,54	1,45	0,22
	♀	11,23	3,19	2,21	0,64	0,061	0,017	-	-	1,06	0,31
I	♂	21,14	2,92	3,62	0,51	0,043	0,006	3,03	0,42	1,55	0,21
	♀	10,14	2,75	2,24	0,63	0,054	0,015	-	-	1,03	0,28
II	♂	21,34	2,96	3,64	0,51	0,040	0,006	3,71	0,52	1,55	0,22
	♀	11,64	3,25	2,46	0,69	0,061	0,017	-	-	1,06	0,30
III	♂	23,91	3,08	3,92	0,51	0,050	0,007	3,47	0,46	1,65	0,21
	♀	9,87	2,86	2,23	0,59	0,053	0,015	-	-	1,04	0,30

Läsionen der verschiedenen Organe	Anzahl von den betroffenen Ratten				
	Gr. IV (Kontr.)	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. III
<u>Trachea</u> : chron. lymphozytäre Schleimhautentzündung	6	7	3		2
<u>Lunge</u> : 1. Lymphoide Hyperplasie d. Bronchialbaumes (minimal)	5	5	6		1
2. Helle subpleurale Herde von Schaumzellen	-	-	-		3
3. Pneumonie	1	-	-		1
4. Granuloma, Aspergillosis	-	-	-		1
<u>Niere</u> : 1. Hydronephrosis	2	4	2		9
2. Obstruktive Nephropathie (Zylinderbildung)	4	5	3		1
<u>Nebenniere</u> : "pheochromocytoma"	-	1	-		-
<u>Hoden</u> : Atrophie und Aspermatogenese	1	2	1		2
<u>Uterus</u> : 1. Cystische Fimbrien, Horn geweitet, mit Flüssigkeit	1	-	-		-
2. Cysten im Horn, klein	-	-	-		2
<u>Mamma</u> : 1. Cyst. Alveolen mit Milchsekret	1	-	1		-
2. Fibroadenoma	-	-	1		-
<u>Achsellymphknoten</u> : Fibroadenoma	-	-	1		-
<u>Auge</u> : Corneatrübung	-	-	-		1 (rechts-seitig)

Mit Hunden führte Gray (1962) folgenden Langzeitversuch durch:

Tiermaterial (Beagles)

Tab. 29

Gr.	Zahl/ Gr.	Geschlecht	Appliation	Dosis) ⁺ (mg/kg KG)	Beob.- zeit
I	4	2 ♂ 2 ♀	oral 3 x tägl.	- (K)	6 Mon.
II	4	2 ♂ 2 ♀	$\frac{1}{3}$ der Tagesdosis	30	
III	4	2 ♂ 2 ♀		100	
IV	4	2 ♂ 2 ♀		300	

)⁺ Lincomycin-HCl

Ergebnis:

Alle 16 Hunde verhielten sich während der gesamten Versuchszeit normal. Das Körpergewicht wurde beibehalten. Hämatogramme (monatlich und zu Versuchsende aufgestellt), chemische Blutwerte und Harnanalysen zeugten für das gesunde Erscheinungsbild der Hunde.

Bei der Sektion der zu Versuchsende getöteten Tiere wurden keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen festgestellt, die in Beziehung zur Lincomycinapplikation hätten gestellt werden können; es gab keine bedeutenden Abweichungen der Organgewichte.

Bei der histo-pathologischen Untersuchung wiesen 2 Hunde (1 ♂ und 1 ♀) der Gruppe IV (300 mg/kg KG) eine bilaterale lymphozytäre Thyroiditis auf. Das ist ein

seltener Befund beim Hund. Nach Meinung des Autors könnte eine noch unbekannte Sekundärbeziehung zu der langzeitigen Lincomycindosierung bestehen.

Mit Ausnahme einer geringen lymphozytären Veränderung der Nieren bei einem jener beiden Hunde, wurden histologisch keine weiteren bemerkenswerten Veränderungen beobachtet.

Langzeitversuche mit Ratten (u. Hunden)

Tab. 30

Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Dosis (mg/kg KG)	Applikat.- weg	Beob.-zeit	Wirkung
20 x 3	300)*	oral, per Magen- sonde, 1 x tägl.	3 1/2 Monate	Keine Toxizitätserscheinungen (klin. Beob. tägl., Kontrolle von Wachstum und Futterverwertung, Feststellung von Blut- konstanten und Organengewichten; pathologisch - anatomisch und - histologische Untersuchungen)
6 Würfe neugebor. Ratten	30)*	s.c. 1 x tägl.	5 Wochen	Ein Einfluß auf die Entwicklung der Säuglinge war nicht feststellbar.
4 Würfe	-(K)			
Hunde, neugebor.	30)* 60)* 90)*	s.c. 1 x tägl.	2 Wochen	

)* Lincomycin

Die Wirkung des Lincomycins auf die embryonale Entwicklung und auf Neugeborene bei Ratten und Hunden untersuchten Gray et al. (1964). (In Anlehnung an bereits von Lehmann et al. 1959 durchgeführte Versuche)

Tab. 31

Tierart	Applikation u. Beob.Zeit	Wirkung
Ratten	s.c. tägl., während 2 aufeinander- folgenden Paarungen	75 mg/kg KG Es wurden keine Abhängig- keiten zwischen Lincomycin- behandlung u. Mißbildungs- rate bei der Nachkommen- schaft gefunden
Hunde (♂ Beag- les)	s.c. tägl. während ganzer Trächtig- keitsperiode	50 mg/kg KG - wie oben -
Nerze	oral 54 Tage lang während Träch- tigkeit und Laktation	300 mg/lb keine toxischen Wirkungen bei Muttertieren und Nachkommenschaft beobachtet

Lincomycin, das die Placentarschranke durchbrach und auch in die Milch diffundierte, gelangte nur in Spuren, die unterhalb der Analysenempfindlichkeit lagen, zu Feten bzw. den Säuglingen (Ratten). Diese erhielten also das Antibiotikum, aber bei diesen Mengen trat kein teratogener Effekt auf.

Das Vorhandensein von teratogenen Eigenschaften des Lincomycins wird verneint. (Tab. 31)

Auch cancerogene Eigenschaften dieses Antibiotikums konnten im Laufe eines Einjahresversuches an der Ratte und eines Halbjahresversuches am Hund nicht festgestellt werden. (Tab. 31).

(1965)

White vergleicht die Kapazität des Lincomycin-HCL, eine Bildung von Antikörpern zu induzieren und sich an Makromoleküle zu binden, mit jener des Novobiocins, Penicillins und Erythromycins. Keines dieser Antibiotika erzeugt anaphylaktische Erscheinungen bei vorbehandelten Mäusen. Das vor dem Test in normalen Kaninchenserum inkubierte Novobiocin erzeugt eine Reihe von Niederschlägen mit dem Serum von mit Novobiocin vorbehandelten Mäusen. Penicillin, Novobiocin und in geringerem Maße das Erythromycin reagieren bei einer Hämagglutination mit dem Serum jeweils entsprechend vorbehandelter Mäuse positiv. Das Serum von Mäusen oder Kaninchen, die mit Lincomycin-HCL vorbehandelt sind, reagierte in dem erwähnten Test negativ.

Ein Antigenderivat, das durch eine co-valente Kopplung eines Molekülanteils des Lincomycins mit einem Serumalbumin gebildet wird, erzeugt beim Kaninchen Antikörper, die jedoch nur eine Albumin-"Spécificité" haben. Die Dialyse der vier genannten Antibiotika gegenüber Serumalbumin vom Rind, Gelatine, Kaninchenserum, und Schafserythrozyten demonstriert, daß das Novobiocin und das Erythromycin an eines oder mehrere dieser Systeme gebunden wurde.

Eine Bindung von Penicillin und Lincomycin-HCL konnte nicht demonstriert werden.

- A 5)e Die kombinierte Zusatzfütterung ^{von Lincomycin} (25 ppm) mit verschiedenen Arsenpräparaten und Coccidiostatica ließ hinsichtlich Hämatologie, makro- und mikroskopischer Pathologie keine Toxizitätsanzeichen erscheinen. Nach Angaben der Herstellerfirma, aufgrund experimen-

teller Arbeiten, besteht zwischen Lincomycin und folgenden Futteradditiva: .

Amprol plus, 3-Nitro-Tritiadol,
Carb-o-sep und Entrymix 8

weder eine Inkompatibilität noch ein Antagonismus. Es wird ferner festgestellt, daß durch Lincomycin-zusatz die Bedarfsnormen an Nähr- und essentiellen Nahrungskomponenten für die betreffenden Tierarten nicht verändert werden.

A 5)f Über Abbaumöglichkeiten des Lincomycins in der Umwelt liegen keine Angaben vor.

B Lincomycin wird vom Hersteller in nutritiven Dosen von 2 - 10 ppm empfohlen. Es liegen zur Untermauerung dieser Dosisvorstellung eine Vielzahl von Fütterungsversuchen bei Broilern (s. Tab. 32, 33 und 34).

Es geht aus diesen Unterlagen hervor, daß bei Broilern bereits ab 0,7 ppm eine ausreichende Wirkung vorhanden ist, daß aber erst ab 2 ppm im Futter routinemäßig ein sicherer Nachweis möglich ist. Dosen über 10 ppm scheinen in der Regel keine Wirkungsvorteile mehr zu haben.

Bei der Fütterung von Broilern bestehen noch einige Unsicherheiten bei der Verwendung von reinem Lincomycin - HCl und verschiedenen Fermentationsprodukten bezüglich Wirkungsunterschieden. Dies gilt auch für die Verwendung von Mehlfuttermitteln und Pellets. In Mehlen wirken die Fermentationsprodukte in der Regel besser. (s. Tab. 34) Es wird das Vorhandensein eines hitzelabilen zusätzlichen Wachstumsfaktors in den Fer-

mentationsprodukten konstatiert. Dieser verschwindet bei der Pelletierung, während dadurch andererseits ein in diesen Mycelien nachgewiesener hitzestabiler Wachstumsinhibitor zum Tragen kommt. Die reine Lincomycin-Aktivität bleibt bei der Pelletierung erhalten. Bei der Verwendung von Lincomycin-HCl besteht bei Mehlfutter und Pellets kein Wirkungsunterschied.

Fütterungsversuche - Broiler - Lincomycin

Im Dossier werden mit ausführlicher Versuchsbeschreibung insgesamt 35 Fütterungsversuche mit Broilern vorgelegt. Der Aufbau der Versuche wie auch die Ergebnisse bezüglich Verbesserung von Wachstum und Futterverwertung durch Lincomycinzusatz zum Futter sind insgesamt gesehen als gleichwertig zu beurteilen. 3 Beispiele sind in Tabellen 32-34 dargelegt.

Fütterungsversuche - Puten - Lincomycin

Dem Dossier ist nur 1 Veröffentlichung über Antibiotikafütterung an Puten beigelegt, in der unter anderem auch Lincomycin eingesetzt wird. Genaue Angaben über Tierzahl und Anfangs- bzw. teilweise auch Endgewichte fehlen. Es wurden Eintagsputenküken in den Versuch genommen und 9 Wochen lang mit einem handelsüblichen Putenfutter, dem 2 ppm bzw. 4 ppm Lincomycin zugesetzt war, gefüttert. Die alleinige Angabe der relativen Verbesserung der Gewichtsentwicklung (+ 18 % bzw. + 19 %) und der Futterverwertung (+ 10 % in beiden Fällen) läßt keine Beurteilung zu.

Ein 2. Versuch ist wegen Ausbruch einer Colibazillose und hoher Mortalitätsrate nicht auswertbar.

Fütterungsversuche bei Schweinen und Kälbern liegen nicht vor.

Tierart: Broiler (Arbor Acre x Peterson White Rock)

Tab. 32

Tiermaterial		Versuchsbedingungen					Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen	
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltung	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs- zeit	Futter- verwer- tung (M) %	und	Allgem.-Daten
76 x 2	♂ + ♀	1 Tag	2,2) *	Mastküen- futter in Mehlform	Boden- haltung	8 Wo	+ 7,5	1.-4. Woche	+ 2,7	0,6	K: A-KG 35,37 g
76 x 2	gleich- mäßig verteilt		11) *				+ 8,5		+ 4,4	2,0	E-KG 1319,97 g
76 x 2			44) *				+ 8,6		+ 4,9	0,6	KG-Zunahme 1284,6 g
76 x 2			0,75) *				+ 8,7		+ 3,1	0	FV: 2,26
76 x 2			-(K)							2,6	

) * Lincomycin - HCl

) * Gefriergetrocknetes, nicht filtriertes Gärungsprodukt mit einer Lincomycin - Aktivität von 0,34 mg/
hier: 0,75 Lincomycin-Aktivität (ppm) 100 mg

) * Mortalität in %

Die Unterschiede der Testgruppen zu den Kontrollen sind statistisch signifikant gesichert; $P < 0,01$

Tierart: Broiler (Arbor Acre x Peterson/White Rocks)

Tab. 33

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)				Kontrollen und Allgem.-Daten	
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschlecht	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltung	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirks- -zeit	Futter- verwer- tung	M) **	
156 x 1	♂ + ♀	1 Tag	0,75) *	Mastkü- kenfutter	Boden- haltung	8 Wo	+ 6,7	1.-4. Woche	+ 2,56	6,4	K: A-KG 36,5 g
156 x 1	gleichmäßig verteilt		0,76) **	in Mehlf- form			+ 5,2		+ 2,99	0,6	E-KG 1338,1 g
156 x 1			1,37) **				+ 7,1		+ 1,28	3,2	KG-Zunahme
156 x 1			0,77) *				+ 4,9		+ 1,71	1,3	1301,6 g
156 x 1			1,5) *				+ 5,8		+ 0,43	0	FV: 2,34
156 x 1			2,2) *				+ 5,5		± 0	1,3	
156 x 1			-(K)							3,8	

*) Lincromycin - HCl

**) Gefriergetrocknetes, nicht filtriertes Gärungsprodukt mit der Lincromycin-Aktivität von 0,34 mg/100 mg

**) -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- von 0,36 mg/100 mg

**) -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- -"- von 0,62 mg/100 mg

Gärungsprodukt

**) Mortalität in %

Tierart: Broiler (Cobb)

Tab. 34

Tiermaterial		Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgem.-Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltung	Beob.- zeit	Gewicht	
							Haupt- wirkgs- zeit	Futter- verwer- tung M) *
88 x 2	♂ + ♀	1 Tag	4) *	Broiler- Futter in <u>Mehlform</u>	Boden- haltung	8 Wo	+ 6,0	+ 0,9
88 x 2			25) *				+ 4,9	+ 0,9
88 x 2			4) *				+ 3,6	+ 1,4
88 x 2			-(K)					
88 x 2			-(K)	Futter pelletiert u. zerkrü- melt			+ 5,0 (gegenüber K mit Mehlfutter)	1,1
88 x 2			4) *				+ 4,8	1,4
88 x 2			25) *				+ 2,4	2,4
88 x 2			4) *				+ 2,2	1,0
								K: E-KG 1419,7 g KG-Zunahme 1384 g FV: 2,24
								K: E-KG 1487,8 g KG-Zunahme 1453 g FV: 2,12

) * Lincomycin - HCl

) * Sprügetrocknetes gefiltertes Fermentationsprodukt mit der Lincomycin-Aktivität von 27 mg / g Fermentationsprodukt

) * Mortalität in %

C Lincomycin-HCL läßt sich homogen im Tierfutter (Praemix) mischen und bleibt stabil. (Neff, A.W., 1966). Z.B. 4 ppm Lincomycin-HCL im Broiler Futter: Das Pelletieren dieses Broiler-Futters beeinflusste nicht die Lincomycin-Aktivität. Sowohl in Pellets als auch in Mehlform blieb das Broilerfutter mindestens 6 Monate stabil (Barbiers et al., (1966), Werksarbeit.

D 1)+2) Eine Anzahl von Infektionen beim Mensch sind erfolgreich behandelt worden mit Lincomycin, z.B. Osteomyelitis, septische Arthritis, Pneumonie, Meningitis, subakute bakterielle Endocarditis, Rotlauf und akute und latente Diphtherie (Walters et al., 1963; Holloway et al., 1963; Daikos et al., 1963; Geddes et al., 1964; Kaplan et al., 1965).

Lincomycin scheint besonders wirksam zu sein bei der Behandlung chronischer Osteomyelitis durch Staphylococcen, wenn es oral in Dosen von 2g täglich gegeben wird.

Grady, J.E. (1968) betont die besondere Affinität des Lincomycins zum Knochengewebe (Eindringungsvermögen).

Anwendung in der Dermatologie: Karbunkel, Furunkel, Lymphadenitis u.ä., erfolgreich behandelt (Hall et al., 1968; Kance, 1965).

Eine experimentell gesetzte chronische Pyelonephritis durch Bakterien kann bei 50% der Tiere durch Behandlung mit Lincomycin geheilt werden.

- Bei s.c. Verabreichung des Lincomycins werden folgende Dosen für die Behandlung verschiedener Bakterien gefordert:

Strept. pyog.	0,7 mg/kg
Staph. aur.	6,5 mg/kg
Diploc.pneum.	18 mg/kg
Strep.viridans	29 mg/kg

- Bei oraler Verabreichung muß die Dosis um das 2 - 6-fache erhöht werden.
- Experimentell gesetzte Krankheiten bei Mäusen *durch* gegen andere Antibiotika resistente Staph. aureus-Stämme reagieren gut auf Lincomycin.
- Kaninchen, die serienmäßig mit Staph. infiziert wurden, wurden mit Erythromycin und Lincomycin behandelt, ohne daß eine Resistenz nachweisbar war.
- Lincomycin schützt 50 % der Tiere gegen experimentelle Infektion mit *Leptospira pomona*. Es hat keine Wirkung bei experimentell induzierten gram-negativen bakteriellen Krankheiten.

Nebenwirkung

Durchfälle und Irritationen des Magen- Darmtraktes am häufigsten (5 - 50% der Patienten).

(Kohn, et al., 1968; Price et al., 1968; Sanders, E., 1969).

Gelegentlich nur Darmerkrankungen mit Symptomen wie: Fieber, Bauchkrämpfen, Tenesmus, Leukocytose, Blut, Schleim und Eiter im Stuhl (Kaplan et al., 1968).

Allergische Reaktionen kommen selten vor; selten auch Störungen der Hämatopoese, Ikterus und abnormale Leberfunktionsteste.

Nicht lokalisierte Schmerzen und Juckreiz sind aufgetreten in einigen Fällen; i.m. Injektionen sind

schmerzlos; schnelle i.v. Infusion (60 mg in 5 bis 10 Minuten) bewirken Errötung und Wärmeentwicklung für ca. 10 Minuten.

Keine Kreuz-Sensibilitäts-Erscheinungen bei pen.-allerg. Personen sind bisher beobachtet worden.

Nach oraler Applikation des Lincomycins können verschiedene Nebenerscheinungen auftreten wie Diarrhoe (10 - 20 % der Fälle), Nausea, Vomitus, Leib- und Bauchschmerzen, Urticarien, Hautausschlag, rektale Irritationen, Vaginitis und allgemeiner Pruritus (Holloway et al., 1963; Harnecker et al., 1963; Geddes et al., 1964).

Ikterus, der aber schnell nach Absetzen der Lincomycinbehandlung verschwindet, ebenso wie veränderte Leberfunktion ohne Ikterus (nach 4g Linc./Tag) wurde bei einigen Patienten beobachtet.

Zwar sind nicht gerade Superinfektionen bei der Lincomycin-Anwendung beschrieben worden, aber übermäßiges Wachstum von Hefen, besonders *Saccharomyces*, seltener *Candida species*. Sekundäre bakterielle oder mykotische Infektionen müssen immer bei allen mit Lincomycin behandelten Patienten in Betracht gezogen werden.

Das Antibiotikum sollte nicht an bereits früher schon einmal an Candida-Infektionen erkrankte Personen verabreicht werden.

Einige Beispiele für Neutropenie, mit oder ohne Leukopenie wurden gesehen. Es kann keine Sicherheit

für die Anwendung des Lincomycins während der Schwangerschaft und bei Neugeborenen gegeben werden, ebensowenig wie bei Patienten mit ehemaligen Nieren-, Leber-, endokrinen oder metabolischen Störungen.

Diskussion

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften sind ausgezeichnet geklärt. Ebenso liegen umfassende Angaben über die mikrobielle Wirksamkeit vor. Lincomycin besitzt ein verhältnismäßig enges Wirkungsspektrum gegen grampositive Keime und gegen verschiedene Mycoplasmen. Von Interesse ist die in vitro nachgewiesene Wirksamkeit gegen übertragbare Resistenzfaktoren und die in vivo festgestellte Effektivität gegen L-Formen verschiedener Bakterien. Nach oraler Verabreichung wird es etwa zu 20 - 30 % aus dem vorderen Intestinum resorbiert und gleichmäßig im Organismus verteilt. Lincomycin hat eine besondere Affinität zum Knochengewebe, wo es reversibel gespeichert wird. Die biologische Halbwertszeit beträgt 5 - 6 Std. Die Ausscheidung erfolgt sowohl renal wie über die Galle. Ein Tag nach dem Absetzen werden nach Verabreichung hoher Dosen (400 ppm) Rückstände in Niere und Leber gefunden - nach 2 Tagen nicht mehr. Nach nutritiven Dosen waren keine Rückstände in Organen und Muskulatur feststellbar. Zu überprüfen wäre das Vorkommen von Lincomycin im Fett von Broilern und im Knochengewebe. Therapeutisch interessant ist die Affinität dieser Substanz zu den Luftsäcken.

Die Toxizität ist ausreichend geprüft. Die LD_{50} beträgt bei oraler Dosierung beim Huhn 9,9 g/kg KG, bei Ratten 15,6 g/kg KG. Die nutritive Wirkung ist bei nachgewiesen. Die durchschnittliche Wachstumsverbesserung von 4 % - 5 % wird beim Huhn mit 2-10ppm erreicht.

Anhaltspunkte für eine teratogene und cancerogene Wirkung liegen nicht vor. Allergische Reaktionen sind im Laufe der therapeutischen Anwendung selten beobachtet worden. Für die therapeutische Anwendung bestehen beim Menschen einige Spezialindikationen, so die Osteomyelitis. Wegen der nicht ganz vermeidbaren Nebenwirkungen wird es wohl kaum in sehr großem Umfange eingesetzt werden. In der Veterinärmedizin wird Lincomycin üblicherweise derzeit nicht verwendet.

Flavomycin (syn. Moenomycin)

- A 1.) Flavomycin wird aus dem Mycel und dem Kulturmedium der folgenden Streptomyces-Arten isoliert:

Streptomyces bambergensis	
nov. spec. 3263 (ATCC Nr. 13879)	
Streptomyces ghanaensis	nov. spec. 4092
Streptomyces ederensis	nov. spec. 2861
Streptomyces geysiriensis	nov. spec. 3888

Das Antibiotikum wird aus dem Mycel und aus dem Kulturmedium isoliert.

- A 2.) Flavomycin ist ein phosphorhaltiges Liposaccharid aus vier sehr ähnlich aufgebauten Komponenten:

A, B₁, C (drei freien Säuren)

B₂ (einem Ammoniumsalz, NH₄-)

Aus den Elementaranalysen lassen sich die empirischen Formeln dieser vier Komponenten entwickeln:

Komponente	Elementaranalyse (%)				empirische Formel
	C	H	N	P	
A	48,6	7,2	5,3	1,8	C ₇₀ H ₁₂₄ N ₆ O ₄₀ P
B ₁	47,8	7,2	4,9	1,8	C ₆₉ H ₁₂₄ N ₆ O ₄₁ P
B ₂	45,7	7,5	5,9	1,8	C ₆₅ H ₁₂₉ N ₇ O ₄₁ P
C	49,1	7,4	5,3	1,7	C ₇₅ H ₁₃₅ N ₇ O ₄₂ P
Flavomycin-Komplex	48,5	7,3	5,1	1,8	

Diese vier Komponenten können mit der Dünnschichtchromatographie getrennt werden. Noch nicht identifiziert sind folgende Bestandteile:

1. ein neutraler Zucker innerhalb des Zuckeranteils,
2. einige Phosphorsäureester innerhalb des phosphathaltigen Anteils;
3. die chromophore Gruppierung ist noch unbekannt, so daß die chemische Strukturformel noch nicht geklärt ist.

Flavomycin ist eine farblose, amorphe Substanz mit sauren Eigenschaften.

Schmelzpunkt: nicht definiert

Optische Aktivität: nicht angegeben

IR-Spektrum: Carbonyl-Carbonamid-Banden und C-O Valenz-Banden

UV-Absorption: Wasser pH 7 und 12: $E_{\max} 258 \text{ nm}_1^1 \%_{\text{cm}} = 106$

0,1 n HCl: $E_{\max} 246 \text{ nm}_1^1 \%_{\text{cm}} = 78$

Löslichkeit:

gut löslich in:

Wasser (25 % b. 25°C),
wässrig. nied. Alkoholen,
Pyridin,
Dimethylformamid,
Methanol (6,4 % b. 25°C).

wenig löslich in:

höheren Alkoholen.

unlöslich in:

Ather,
Essigester,
Aceton (< 0,01 % b. 25°C),
Chloroform,
Benzol,
Ligroin (80° - 110°C),
Sesamöl,
allen unpolaren organischen Lösungsmitteln.

Stabilität:

stabil in:

neutralen,
wässrigen und
methanol. Lösungen

nicht stabil (lang-

samer Abbau) in:
sauren und alkalischen
Lösungen.

stabil gegen folgende Enzyme:

Proteasen: Trypsin
 Kathepsin
 Papain

Kohlenwasserstoffspaltende Enzyme:

Amylase (α -u. β -)
 Glucosidase
 β -Glucuronidase
 Glucosaminidase
 Lysozyme
 Hyaluronidase

Phosphor~~mono~~esterase

Phosphordiesterase

Schlangengiftenzym (enthält Phosphordiesterase
 und Phospholipase)

Ribonuklease

Desoxyribonu~~k~~lease

Lipase aus *Aspergillus oryzae*,
 aus Weizenkeimlingen

Gesamtenzymkomplex aus dem Pankreas:

(u.a. Chym^otrypsin
 Carboxypeptidase
 Amylase
 Lipase)

Von Wallhäuser et al. (1965) wurde kein Mikroorganis-
 mus mit einem flavomycinspaltenden Ferment gefunden.

- A 3.) Als Futteradditiv wird das Mycel und das sog.
 Rohprodukt (=Mycelextrakt) verwendet. Es ist mög-
 lich, Flavomycin als Reinsubstanz aus dem Mycel zu
 extrahieren. Das sog. Handelsprodukt besteht aus
 getrocknetem Mycel, das zusammen mit der Träger-
 substanz auf 0,5 % Flavomycin-Gehalt eingestellt
 ist.

Die verschiedenen Flavomycin - Mycel - Chargen
 haben folgende analytische Zusammensetzung:

Bezeichnung der Chargen	Spr.21	Spr.23	Spr.25	Spr.27	x
Trockensubstanz	98.26%	96.05%	98.04%	95.14%	94.63%
Rohprotein	31.66%	33.89%	36.32%	32.76%	37.00%
Rohasche	20.90	21.47	20.83	22.78	
Rohfaser	5.58	5.28	5.80	5.56	
Rohfett	0.73	0.77	0.62	1.35	
N-freie Extraktst.	41.13	38.59	36.43	37.55	
Phosphor	3.34	4.09	3.84	3.66	
Natrium	2.19	1.67	0.84	3.24	
Kalium	1.50	1.44	1.75	1.79	
Calcium	2.95	3.55	3.63	3.56	

As	0,00023	%
Pb	0,0005	%
Cr	0,001	%
Fe	0,0395	%
Co	0,00001	%
Cu	0,0007	%
Mn	0,07	%
Hg	<0,00005	%
Zn	0,0056	%

Zur Stabilität bei Lagerung als Reinsubstanz und im Futtermittel ist folgendes bekannt:

in fest. Form als Sodasalz bei Zimmertemperatur
19 Monate ohne Aktivitätsverlust

in wäßriger Lösung (pH 7,0) bei Zimmertemperatur
2 Jahre stabil (pH-Abhängigkeit!)

bei Kühlung und bei Hitze (bis 120°C für 45 Min.)
kein Aktivitätsverlust

Aussetzen höheren Temperaturen für längere Zeit
langsamer Aktivitätsverlust

als Mycel:

In Futtermittelproben bei Zimmertemperatur
2 1/2 Jahre stabil

in einem Eiweißkonzentrat und in einer Mineralstoffmischung gelagert

7 1/2 Monate ohne Aktivitätsverlust

Bei der Herstellung von Pellets und der damit verbundenen Erwärmung bleibt die Stabilität des Flavomycins erhalten. (Gutachten des Instituts für Physiologie und Ernährung der Tiere, Universität München, 1965).

Lagerungs- bedingung.	Flavom.-R.S. in fest.Form	Flavom.-R.S. i.wäBr.Lösung	Flav.als ge- trocknet.Mycl (0,6mgR.S./gMycl)
--------------------------	------------------------------	-------------------------------	--

4° C im Kühlschr.	bis 19 Mon. 0% Akt.-Ver- lust	bis 24 Mon. dann 50% A.- Verlust	2 1/2 Jahre, 0% Abfall d. Akt.
----------------------	-------------------------------------	--	-----------------------------------

Zimmertemp.

20° - 26° C	---	---	---
-------------	-----	-----	-----

37° C u. 50° C im Brutschr.	nach 19 Mon. 28% bzw. 62% Akt.Verl.	nach 20 Mon. bzw. 9 Mon. 50% A.-Verl.	nach 2 1/2 Jahren 7%, bzw. nach 12 Wo. 0% A.-Verlust
--------------------------------	---	---	--

80° C	nach 48 Std. 0%	-	nach 24 Std. 10% nach 48 Std. 20%
-------	--------------------	---	--------------------------------------

100° C	n. 24Std. 0% n. 48Std. 55%	-	nach 24 Std. 20% nach 48 Std. 56%
--------	-------------------------------	---	--------------------------------------

A 4.) Der Nachweis des Flavomycins im Futter ist bis zur unteren Grenze von 0,5 mg/kg möglich.

Nachweis-Methode: Agar-Diffusions-Lochtest mit Bac.cereus ATCC 9634

als Testkeim, Flavomycin-Standard in Konzentrationen von 0,1 - 0,006 mcg/ml.

(Inst. f. Physiol. und Ernährung der Tiere, Universität München 1965)

Empfindlichkeit der Methode: 0,2 - 0,3 mg/kg

Mikrobielles Spektrum:

<u>Gram-positive</u> Organismen	Anzahl d. Stämme	MIC (Mindesthemmkonz.) (mcg/ml)
Staph. aureus	19	0,03 - 0,5 (0,06)
Sarcina lutea	2	250,0
Streptococci, Gruppe A	6	0.001 - 0.01 (0.001)
Streptococci, Gruppe B	3	0.001 - 39.1
Streptococci, Gruppe C	2	0.03 - 625.0
	7	1.6 - 10 000 (!)
Streptococci, Viridans-group	3	0.001 - 0.1
Diplococcus pneumoniae	2	0.3 - 1.25
Corynebakterium pyogenes	1	2.5
Listeria monocytogenes	2	0.04 - 0.3
Erysipelothrix rhusiopathiae	1	<0.001
Mycobakterium spp.	4	66.0 - 500.0 (!)
Bacillus spp.	4	<0.001 - 0.6 (0.07)
Clostridium spp.	4	313.0 - 625.0 (!)

Gram-negative Organismen

Neisseria meningitidis	1	2.4
Pseudomonas aeruginosa	5	62.5 - 250.0 (62.5)
Alcaligenes faecalis	1	39.1
Escherichia coli	12	62.5 - 250.0 (125.0)
Aerobacter cloacae	1	156.0
Klebsiella spp.	2	5.0 - 31.5
Paracolonobacterium spp.	3	31.5 - 156.0
Proteus mirabilis	7	31.5 - 156.0 (31.5)
Salmonella spp.	14	7.8 - 250.0 (156.0)
Shigella spp.	2	31.5 - 187.8
Brucella spp.	2	1.2 - 2.5
Pasteurella spp.	2	0.15 - 3.1

Wirkungsspektrum für die sensiblen Bakterien

=====			(mcg/ml)
Strept. A	308		0.001
Strept. A	77		0.015
Strept. M	14	serolog. Gr. A	0.001
Strept. M	18	serolog. Gr. A	0.015
Strept. M	19	serolog. Gr. A	0.001
Strept. 197/1		serolog. Gr. B	0.001
Strept. 203 U		serolog. Gr. A	0.015
Strept. pyogenes		serolog. Gr. A	0.03
Strept. B Aronson			0.001
Strept. D faecalis L 48			1.6
Strept. D faecalis München			1.95
Staphylococcus aureus	SG 511		0.5
Staphylococcus aureus	Smith		0.03
Staphylococcus aureus	285		0.25
Staphylococcus aureus	8638		0.12
Staphylococcus aureus	Giorgio		0.12
Staphylococcus aureus	155		0.06
Staphylococcus aureus	263		0.03
Staphylococcus aureus	503		0.06
Staphylococcus aureus	576/2		0.06
Staphylococcus aureus	594/1		0.06
Staphylococcus aureus	699/2		0.03
Staphylococcus aureus	776/1		0.03
Staphylococcus aureus	894/1		0.03
Staphylococcus aureus	939/1		0.06
Staphylococcus aureus	1594/1		0.06
Staphylococcus aureus	1806/1		0.06
Staphylococcus aureus	8362		0.12
Neisseria meningitis			2.4

	<u>MIC (mcg/ml)</u>
Klebsiella rhinoscleromatis	5.0
Pasteurella multocida	0.15
Pasteurella pseudotuberculosis	3.1
Brucella abortis	1.2
Brucella melitensis	2.5
Corynebacterium pyogenes	2.5
Listeria monocytogenes 947	0.04
Listeria monocytogenes 248/63	0.31
Erysipelothrix rhusiopathiae 873/62	0.001
Bacillus anthracis	0.001
Bacillus mycoides	0.07
Bacillus subtilis	0.6
Bacillus cereus	0.07
Bacillus mesentericus	0.019

Flavomycin hat keine Wirkung auf: Viren, Fungi, Protozoen (bei Trypanosoma rhodesiense nur geringe Wirkung) und Helminthen (Trichostrongyliden, Ankylostomum, Heterakiden, Oxyuren, Cestoden, Dicrocoelium lanceolatum und Opisthorchis).

Wächst Staphylococcus aureus in Gegenwart von Flavomycin, (0.8 mcg/ml), (Park et al. 1949), dann erfolgt eine Akkumulation von Uridin-nukliotid-acetylaminosucker-derivaten ^{in der Zelle}, weil deren Einbau in die Zellwand gehemmt wird. Park(1952) isolierte das Pentapeptid, welches als Vorläufer des Zellwandpeptidoglycans erkannt wurde, dessen Inkorporation vom Penicillin gehemmt wird.

Jene Hemmung des Einbaus eines essentiellen Uridin-Nukleotids in die Zellwand wird auch beobachtet bei:

Bacitracin-	}	Zusatz.
Novobiocin-		
Ristocitin-		
Vancomycin-		

Es ist noch nicht geklärt, ob Flavomycin den Einbau des Muramyl-Pentapeptids (zusammen mit einem Phospholipidträger) in das Peptidoglycan der Zellwand hemmt, (Anderson et al., 1967) oder ob es wie das Penicillin seine Vernetzung stört (Strominger et al., 1967). Hucho (Labor Wallenfels) prüfte den Einfluß des Flavomycins auf die Aktivität verschiedener Enzyme mit folgendem Ergebnis:

α -Amylase	Hemmung bis zu 30 %
β -Amylase	vollständige Hemmung bei 0.1 %-iger Flavomycinkonzentration
Ribonuklease	vollständige Hemmung über weiten Konzentrationsbereich
Alkalische Phosphatase	keine Beeinflussung
Phosphodiesterase	Steigerung der Aktivität
(Schlangengiftenzym)	(mit 1.25 % Flav. fast 500%ige Steigerung)
Lysozym	vollständige Hemmung bei 0.2 % Flav., bei 0.02 % Flav. ist Lysozym wenig aktiv, (vermutlich durch Detergentieneigenschaften).

Mit Warburg-Versuchen wurde der Wirkungstyp von Flavomycin bestimmt (Werksarbeit, Anlage 14 i. Dossier): Flavomycin wirkt bakteriostatisch. Es hemmt das Wachstum von stoffwechselaktiven Staphylococcen. Es zwingt die Organismen zur Veratmung von Reservestoffen, wodurch es zum Zusammenbruch des Stoffwechsels kommen kann. (Hungeratmung = Fettoxydation = Oxydation zell-eigener Reservestoffe.)

Die Hauptwirksamkeit des Flavomycins richtet sich gegen gram-positive Bakterien. Die von v. Wasielewski et al. (1965) angegebenen MIC-Werte für eine Reihe von gram-neg. Bakterien besagen, daß eine therapeutische Beeinflussung dieser Keimgenera im Organismus nicht möglich ist.

Die Wirkung des Flavomycins auf gram-pos. Bakterien ist abhängig von dem pH-Wert des Mediums. Die maximale Wirksamkeit auf Staph.aureus 209 P liegt bei pH = 5,0 - 6,5, sie ist 10 - 100 mal stärker als bei alkalischem pH-Wert.

Im Gegensatz dazu ist für gram-neg. Bakterien kein pH-abhängiges Wirkungsoptimum nachzuweisen (v. Wasielewski et al., 1965);(Behauptung gilt für E.coli).

Die antibakterielle Aktivität des Flavomycins im Serum wird durch Plasmaproteine gehemmt (v. Wasielewski et al., 1965): Ein Zusatz von 50 % Protein (Pfd.-Serum) in vitro läßt die Aktivität zwischen 10 und 0.1 % der sonstigen Aktivität im proteinfreien Medium absinken.

Derselbe Autor stellt fest, daß für sensible gram-pos. Bakterien, besonders Staphylococcen, für die Größe der MIC die Inokulationsdosis maßgebend ist; bei den wenig empfindlichen gram-neg. Keimen läßt sich ein solcher Einfluß nicht nachweisen.

In Werksversuchen wurde der Einfluß des Flavomycins auf die Darmflora bei Masthähnchen geprüft:

Es wurde festgestellt, daß der Gesamtkeimgehalt des Kotes vorübergehend herabgesetzt wird, nach 5 - 6 Wochen Versuchsdauer aber kein nennenswerter qualitativer und quantitativer Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe vorhanden war.

In einem 2. Versuch wurden die verschiedenen Darmabschnitte beim Küken untersucht. Nach 13 Tagen Versuchsdauer konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Darmflora bei Kontroll- und Versuchstieren festgestellt werden.

Folgende Keime wurden auf Selektivböden gezählt:

Coli-Forme,
Salmonellen und Shigellen,
Lactobazillen,
Hefen,
Anaerobier,
sporenbildende Anaerobier

In einem 3. Versuch wurde das Verhalten verschiedener, aus dem Darm von Küken (= vorbehandelte Tiere aus 1. und 2. Versuch) isolierter Bakterienstämme gegen Flavomycin - in vitro - geprüft. Dabei wurde ein wachstumssteigernder Effekt auf mehrere Coli-Stämme bei Flavomycin-Konzentrationen von 0.001 mcg/ml, 0,85 mcg/ml, 20.0 mcg/ml beobachtet (z.B. Nr. 6-11, 6-76 und 6-78), wohingegen einige andere Coli-Stämme im Wachstum gehemmt wurden, (-bakteriostatische Wirkung des Flavomycins). Zahlreiche weitere Coli-Stämme wurden überhaupt nicht durch Flavomycin beeinflusst. Später wurde festgestellt, daß episomhaltige Stämme relativ gehemmt werden.

Eine Resistenzentwicklung folgender Bakterienstämme gegenüber Flavomycin wurde auch getestet: (Werkversuch)

Staph. aureus 209 P

Staph. aureus 2438 → (bereits resistent gegen
Tetracycline, Streptomycin, Pen.)
Staph. aureus R 86 Penicillinasebildner)

Bacillus mycoides

Streptococcus 308

Die Resistenz entwickelte sich langsam, stufenweise und nicht vom "one-step" Typ. Die drei Staphylococcenstämmen zeigten nach 2 - 3 Passagen eine deutliche Zunahme der MIC. *Bacillus mycoides* änderte diese erst nach der 7. Passage. Strept.308 zeigte auch nach der 10. Passage noch keine zusätzliche Flavomycin-Resistenz. Morphologisch war kein Unterschied zwischen den Ausgangs- und resistent gewordenen Stämmen festzustellen. Die resistent gewordenen Stämme waren jedoch schwierig weiterzuführen, sie wuchsen schlecht oder gar nicht. Es wird vermutet, daß die Resistenz auf einer Stoffwechselanomalie beruht. Nach etwa 10 Passagen (i.d.R.) ohne Flavomycin ging die Resistenz einiger Stämme wieder verloren.

Die gegen Flavomycin resistent gewordenen Stämme waren empfindlich gegen Penicillin G-Na, Streptomycin-Sulfat, Tetracyclin-HCl, Erythromycin-Glucoheptonat, Bacitracin und Chloramphenicol, Oxacillin, Albamycin und Oleandomycin. Demnach kann eine Kreuzresistenz des Flavomycins mit diesen Antibiotika ausgeschlossen werden. In einem Werksversuch (August, 1969) erhielten von drei Gruppen Legehennen zwei Gruppen 1 1/4 Jahr lang täglich 2,5 bzw. 100 ppm Flavomycin als Futterzusatz. Nach dieser Zeit wurden *E.coli*-Stämme aus dem Kot aller drei Gruppen isoliert und auf ihre Empfindlichkeit gegen Chloramphenicol, Streptomycin und Tetracyclin geprüft. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Testergebnissen der Kontrolle und der Flavomycingruppen.

A 5)b Nach oraler Verabreichung von 550 ppm Flavomycin-Reinsubstanz in Form eines Mycels, das 25% des Gesamtfutters ausmachte, an Nichols-Masthähnchen (6 Tiere im Alter von 6 Wochen zu Versuchsbeginn) wurden während der Versuchszeit von 4 Wochen in den Faeces 99,8 % der zugeführten Flavomycinmenge wiedergefunden. (Werkversuch, 1964).

In weiteren Bilanzversuchen mit Legehennen und Hähnchen^x mit einem Anus praeternaturalis ließ sich im Harn kein Flavomycin nachweisen, dagegen gelang es, zwischen 86 - 100 % der peroral applizierten Menge im Kot nachzuweisen (Werkversuch, August 1968).

Blutspiegelbestimmungen bei 140 Masthähnchen, denen mit Hilfe einer Pipette 1000 mg Flavomycin R.S./kg Körpergewicht appliziert worden war, ergaben, daß nur etwa 0.02 % der per os aufgenommenen Flavomycinmenge unverändert resorbiert wurde. (Werkversuch, August 1968). Folglich dürfte also bei einer Dosierung von 5 ppm Flavomycin und damit einer täglichen Aufnahme von ca. 0,5 mg Flavomycin/kg Körpergewicht (100 g Futter / Tier täglich) die resorbierte Antibiotikummenge nicht mehr als 0,1 mcg/kg Körpergewicht betragen.

Die Stabilität des Flavomycins im Organismus nach i.v. Injektion wurde an zwei Schweinen geprüft: Jedem Tier wurde in einmaliger Gabe 2 mg Flavomycin R.S. / kg Körpergewicht injiziert. Blutspiegel und Ausscheidung im Harn wurden mit mikrobiologischen Nachweisverfahren geprüft. Am 8. Tag nach der Injektion lagen folgende Ergebnisse vor: Blutspiegel

^x keine Dosierungsangaben vorhanden

bei beiden Tieren: 3,3 mcg/ml; Harnspiegel: 0,108 mcg/ml bzw. 0,096 mcg/ml. Das Flavomycin hat eine hohe Stabilität im Schweine-Organismus und dürfte nicht wesentlich metabolisiert werden; es wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

In einem anderen Werkversuch wurde an drei Läuferschweinen geprüft, wie lange der Blutspiegel nach einer einmaligen i.v. Injektion von 0,5 mg Flav. R.S./kg KG anhält. Aus der Abnahme der Blutkonzentration ergab sich eine Eliminations-Halbwertszeit von 9 Tagen. Nach 14 bis 16 Tagen waren noch meßbare Flavomycin-Konzentrationen im Blut vorhanden.

Wird Flavomycin an Ratten und Kaninchen in einer Dosierung von 0,5 mg/kg KG i.v. gegeben, so verschwindet es ebenfalls nur langsam aus dem Blut.

Als mögliche Erklärung wird eine glomeruläre Filtration mit anschließender Reabsorption im Tubulusapparat angenommen. Histologisch wurden die erwarteten Pinocytose-Bläschen gefunden, die solange nachweisbar waren, wie Flavomycin-Blutspiegel bestanden. (Werkversuch, Kief, 1966).

In den Werkversuchen angewendete biologische Nachweisverfahren hatten folgende Empfindlichkeitsgrenzen:

Im Futter	0,2 - 0,3 mg/kg Futter
Blut	0,1 mcg/ml
Organe: Milz, Leber, Niere, Muskulatur, Fett- gewebe, Magen, Darm, Lunge und Haut	} 0,2 - 1,0 mcg/g

Galle	0,2 - 1,0 mcg/ml
Knochen	0,5 mcg/g
Harn	0,02 mcg/ml
Faeces	0,1 mcg/g
Ei	0,02 - 0,04 mcg/g

Bei der Methode mit markiertem Antibiotikum (^{32}P) lag die Nachweisbarkeitsgrenze bei 0,01 mcg/g.

Aus folgender Tabelle sind die jeweils gefundenen Rückstandsmengen nach oraler Verabreichung zu entnehmen: (Tab. 35)

Tab. 35

Dosis/Zeit und Tierart	Niere	Leber	Musk.	Knochen	Blut
0,5 - 2,5 mg/kg ¹⁾ Hähnchen	-	-	-	-	-
550 mgPkg Hähnchen (=25% d. Futt.)	-	-	-	-	-
1100 mg/kg Hähnchen, 28 Tg. (=50% d. Futt.)	5-6 mcg/g	-	-	-	0,2 - 0,25 mcg/ml
1650 mg/kg Hähnchen, 28 Tg. (=75% d. Futt.)	12-13,5 mcg/g	-	-	-	0,3 - 1,28 mcg/ml
5000 mg/kg Hähnchen, 28 Tg. vollst. Elimination:	7,5-16,5 mcg/g	4-5 mcg/g	-	-	0,43 - 0,88 mcg/ml nach 14 Tg. elim.
	23 Tage nach Absetzen	14 Tage	-	-	-
1100 mg/kg Küken, 90 Tg. (=50% d. Futt.)	5,5-13,25 mcg/g	-	-	-	<0,25 mcg/ml

1) Dosierung: Mycelanteil im Futter entsprechend mg Reinsubstanz Flavomycin/kg Futter

Tab. 35
(Forts.)

Dosis/Zeit Tierart	Niere	Leber	Pankreas	Musk.	Knochen
875 mg/kg Kühen, 2,4,6, Wochen (50% d. Futt.)	-	-	-	-	0,5 - 0,84 mcg/g (1 mal: 3,6 mcg/g Elimination: 1 Woche nach Absetzen
437,5 mg/kg Kühen, 2,4,6 Wochen (25% d. Futt.)	-	-	-	-	-
175 mg/kg Kühen, 2,4,6 Wochen (10% d. Futt.)	-	-	-	-	-

Nach Zusatz von Flavomycin in Dosen von 0,5 bis 550 ppm über Wochen, Monate und 2 Jahre, waren bei Hühnern, Kälbern, Schweinen und Ratten keine meßbaren Rückstände in Niere, Leber, Muskulatur, Knochen und Blut zu finden.

Bei oralen Dosen von 0,5 - 550 mg/kg Futter ist verständlicherweise kein Flavomycin im Organismus nachweisbar, da der resorbierte Anteil zu gering ist. Bei hohen Dosen von 1100 - 5000 mg/kg Futter, an Hähnchen über 28 Tage lang verabreicht, zeigt sich, daß es zu einer gewissen Ansammlung vor allem im Nierengewebe kommt, nur bei extremen Dosen auch in der Leber. In diesen Fällen bleibt ein Blutspiegel über längere Zeit bestehen. Die in Blut, Leber und Niere vorhandenen Rückstände werden nur sehr langsam (nach 14 bis 23 Tagen) wieder ausgeschieden, was den Befunden beim Schwein in etwa entspricht.

Im Knochengewebe von 2 Wochen alten Masthähnchen wurden nach 14-tägiger Fütterung von 875 mg Flav. R.S./kg Futter 0,84 mcg/g Knochen bzw. nach 6-wöchiger Fütterung 0,5 mcg/g Knochen nachgewiesen.

Da das Flavomycinmolekül 1,8 % Phosphor enthält, wurden Rückstandsuntersuchungen mit ^{32}P (Halbwertszeit von 14,45 Tagen) durchgeführt: (Werksversuch). Bei einer Dosis von 0,5 mg R.S./kg Hühnerfutter wurde nach einer Fütterungsperiode von 3 Tagen 98,7 % der verabreichten Radioaktivität in Exkrementen wiedergefunden.

Im Organmaterial ergaben sich folgende Werte:

Knochen:	0,017 mcg/g
Nieren:	0,0068 mcg/g
Leber:	0,0067 mcg/g
Muskulatur:	0,0024 mcg/g.

Die große Eliminationskonstante des Flavomycins beim Schwein und Huhn läßt eine Kumulation in den Geweben möglich erscheinen. Die zitierten Langzeitversuche, bei denen keine nennenswerten Rückstände nachgewiesen werden konnten, sprechen dafür, daß im empfohlenen Dosisbereich (0,5 - 2,5 ppm) bei der extrem geringen enteralen Resorption ein Gleichgewicht mit der langsamen Ausscheidung zustande kommt, das eine Rückstandsbildung wirksam verhindert.

Bei Rückstandsuntersuchungen im Hühnerei mit der mikrobiologischen Analyse wurden in zwei verschiedenen Versuchen (2 Monate und 4 Monate Dauer) bei Dosierungen von 2,5, 5, 50 und 100 mg R.S./kg Futter keine Rückstände nachgewiesen. (Werkversuch, 1968).

Auch der Einfluß auf die Beschaffenheit der von den behandelten Tieren stammenden Produkte wurde geprüft: Die Eiqualität wurde in mehreren monate- und jahrelangen Versuchen an insgesamt 1810 Tieren getestet. Die Qualität der Eier von mit Flavomycin gefütterten Hennen unterschied sich nicht von derjenigen der Kontrollhennen. Die Bruchfestigkeit der "Flavomycin-Eier" war sogar etwas besser als die der "Kontroll-Eier". (Versuch Heubach, 1963).

Bezüglich der Schlachtkörperqualität von Schweinen und Masthähnchen war diese den Vergleichsgruppen,

die ohne Flavomycin-Zusatz bzw. mit anderen Antibiotika gefüttert worden waren, gleichwertig. (Tieranzahl: insgesamt 74 Schweine und 576 Masthähnchen).

- A 5)c Folgende pharmakologische Wirkungen wurden mit Flavomycin-Reinsubstanz mit negativem Effekt geprüft: (Werkversuch)

Tierart	Autoren der Prüfs.- Methoden	Testung
Maus	Ther (1965)	Zentralanaleptische Wirkung Zentraldepressive Wrkg. Muskelrelaxierende Wrkg.
	Frey (1923)	Analgetische Wirkung
Meerschw.	Magnus (1904)	Spasmolytische Wirkung
	Wasielowski et al. (1965)	Peristaltikanregung
Katze u. Hund	Ther (1965)	Wirkung auf Blutdruck
	Lambert u. Wood (1947)	
Ratte	Greene u. Burrill (1940)	Gonadotrope Wirkung
	Hershberger (1953) Lausen et al. (1939)	Östrogene / androgene Wirkung
Katze	Fleckenstein et al. (1950)	Antihistaminwirkung
Kaninchen	Häusler (1963)	Wirkung auf den Blutzuckerspiegel

Die Wirkung auf die Gerinnung des Hundeblutes wurde in vitro unter Bestimmung der Prothrombin- und Thrombinzeit geprüft. (Methode nach Schapiro (1944) und Deutsch (1955)). Bei Flavomycinkonzentrationen von 1:100 bis 1:10 000 ergaben sich Verlängerungen der Zeiten um ca. 75 %.

Hammel-Erythrozyten wurden von Flavomycin noch in Konzentrationen von 1:1000 hämolysiert. Bei der Konzentration von 1:10 000 war nach 24 Stunden keine Hämolysse mehr nachweisbar.

A 5)d Akute Toxizitätsuntersuchungen mit Flavomycin-Reinsubstanz

Tab. 36

Tierart	Geschl.	Tierzahl	Applik.	Beob.-zeit	Wirkung/Dosis
Mäuse	?	?	oral	14 Tg.	10 g/kg KG o.B.
	?	?	oral	14 Tg.	2 mal 10 g/kg KG i.2-Std.-Interv. keine tox.Sympt. keine depress.Wrkg. keine erregende "
	?	90	i.v.	14 Tg.	LD ₅₀ = 738 mg/kg Tod trat unter Krämpfen und Atem- lähmung ein
Küken	?	50	i.v.	21 Tg.	LD ₅₀ = 540 mg/kg KG
Hunde	?	4 (I - IV)	i.v.	14 Tg.	I 150 mg/kg KG II 300 mg/kg KG III 450 mg/kg KG ¹⁾ IV 600 mg/kg KG als 20%-ige Lsgg. in 1,5 - 2,5 Min. injiziert

1) Wirkung bei den Hunden: I - III zeigten keine Wirkung
IV reagierte mit unmittelbar folgendem Erbrechen
und gestörtem Allgemeinbefinden während mehrerer
Stunden. Nach 24 Stunden erholte sich das Tier und
zeigte 2 Tage keine Symptome. Am 4. Tag: Exitus.

Sektionsergebnisse: Petechiale Blutungen am Herzen,
Stauungsleber, punktförmige Blutungen und Erosionen
auf der Magenschleimhaut, Ödeme in Dünn- und Dick-
darm-Wand, Erweiterung der Blutgefäße von Darm und
Peritoneum.

Die histologische Untersuchung zeigte die Todes-
ursache: Eine schwere nekrotisierende Nephrose.

Vier männlichen Personen wurde die einmalige Dosis von 250 mg Flavomycin-R.S. gegeben; das entspricht nach ihren Körpergewichten den Dosierungen von 2,9, 3,2, 2,7 und 3,1 mg/kg KG. Blutuntersuchungen nach 2, 8, 24, 48, 72 Stunden ergaben bei einer Nachweis-Empfindlichkeit von 0,25 mcg/ml keine meßbaren Blutspiegel. Das Allgemeinbefinden war ungestört.

Eine orale LD₅₀ für Mäuse konnte nicht bestimmt werden.

Akute Toxizitätsprüfungen mit Flavomycin-Mycel-Gaben:
(2,25 mg R.S./g Mycel)

Tab. 37

Tierart	Tierzahl +geschl.	Applik.	Beob.- zeit	Wirkung
Mäuse	10 ♂ 10 ♀	oral	14 Tg.	9 mal 10 g/kg = 9 x 22,5 mgR.S. pro kg KG i. 50-Min.-Int.-val. KG: 18 - 22 g
Ratten	10 ♂ 10 ♀	oral	21 Tg.	10 x 4 g/kg KG = 10 x 9 mg R.S. pro kg KG i. 50-Min.-Int.-val. KG: 160 - 170 g
Mast- hähn- chen (Nichols.)	10	oral	21 Tg.	17 x 4 g/kg KG = 17 x 9 mg R.S. pro kg KG in 30-Min-Interval. KG: 350 - 550 g

Bei keinem der Tiere konnten irgendwelche Nebener-scheinungen beobachtet werden.

Es wurde auch die akute Toxizität von Flavomycin-Mycel-Extrakt im Vergleich zu Extrakten aus verschiedenen Futtermittelkomponenten geprüft (Werkversuch):

Jeweils 650 g der folgenden Substanzen wurden mit drei Liter Lösungsmittel extrahiert:

Flavomycin-Mycel (Op. 6658)

Fischmehl

Fishsolubles

Sojaschrot

Erdnußschrot

Palmexpeller

Futterhefe

Als Lösungsmittel dienten:

- 1.) Wasser bei 40° C
- 2.) Äthanol bei Zimmertemperatur
- 3.) Ligroin bei Zimmertemperatur
(Benzinfraktion bei 80 - 110°C)

Mäuse erhielten einmalige perorale Gaben. Bei der Prüfung auf Verträglichkeit wurde die LD₅₀ ermittelt.

Ergebnis: Die Flavomycin-Extrakte sind besser verträglich als entsprechende Extrakte aus üblichen Futterbestandteilen.

Die subakute Toxizität wurde mit Flavomycin-Mycel und Rohprodukt geprüft.
(Werksversuche vom 17.8.1964 - 13.9.1964)

Wirkstoffgehalt des Mycels: 2,2 mg RS/g; - d. Rohproduktes: 150 mg RS/g

Tab. 38

Tierart	Tierzahl	Applikation	Versuchsdauer	Dosierung	Wirkung
Mast- hähnchen (Nichols)	6	oral	4 Wochen	1650 mg R.S./kg Futter (= 75% d. Futteran- teils aus Mycel)	3 Tiere starben, am 10., 26. 27. Tag je 1 Tier
	6	oral	4 Wochen	1100 mg R.S./kg Futter (= 50% d. Futteran- teils aus Mycel)	O.B.
	6	oral	4 Wochen	5000 mg R.S./kg Futter (= Rohprodukt)	O.B.
	6	-	(Kontrollgruppe)	-	-

(Diese Dosierungen sind 1000 - 10 000-fach höher als die zur nutritiven Zusatzfütterung verwendeten!)

Sektionsergebnis: Alle 6 Tiere der 1. Gruppe hatten auffallend große Gallenblasen, große Nebenhieren und kleine Milzen (durch Wägung bestätigt).

Die Nährstoffaufnahme war zu gering (nur 25% Futteranteil), entsprechend schlechte Gewichtsentwicklung).

Bauer et al. (1965) machten ebenfalls Versuche zur
subakuten Tox.:

Tab. 39

Tierart	Dosis	Applik.	Vers.-dauer	Reaktion der Tiere
Broiler	5000 ppm R.S.	oral	4 Wochen	o.B., gut toleriert (Vergl. Tab. 38).

Schweine tolerierten desgleichen eine 50-fache Überdosis
die 20 Wochen lang verabreicht wurde.

Langzeitversuche : (Tab. 40)

Tierart	Anzahl u. Geschlecht	Applik.	Versuchsdauer	Dosierg. und Wirkung
Ratten) +	30 ♂ 30 ♀	oral	2 Jahre	50 mg Flav.R.S./kg Futter, in Form v. Rohprodukt, das auf 150 mg R.S./g angereichert war (=100-fache empf. Broilerdosis Gewichtsentwicklg. unbeeinfl. Blutbild, Blutzucker- u. Leber glycogengehalt sowie der Harn o.B.; Tumorraten ^{derjenigen} der Kontrollen vergleichbar.
Ratten) ++	?	oral	2 Jahre	100-fache Normaldosis; o.B.
Ratten) +++	30 ♂ 30 ♀ Gr. I	oral	90 Tage	1000 mg R.S./kg Futter in Mycelform (13,16% Reinheit)
	30 ♂ 30 ♀ Gr. II	"	"	10 000 mg R.S./kg Futter in Rohprod.-Form (50-60 % Reinh.)
	30 ♂ 30 ♀ Gr. III	"	"	13,16 % inertem, d.h. unverdaulichen Futterzusatz (Hos-talen)
	30 ♂ 30 ♀ Gr. IV	ohne Zusatz (Kontrolle) // Ergebnis insgesamt:		
				keine statist. gesichert. Diff. d. Gew.-zunahme, keine neg. Beeinfl. d. Futt.-verwertg.; Verhalten, Funktionsprüfungen normal; Harn u. Blut o.B.; Sektion u. histolog. Unters. o.B.
Hühner) ++	?	oral	2 Jahre	100 - fache Überdosis; o.B.

) ++ Bauer et al., (1965)

) +++ Werksversuche (1969)

) + Werksversuche v. 27.8.62 - 11.8.64)

ad Langzeitversuche:

Tierart	Anzahl u. Geschlecht	Applik.	Versuchs- dauer	Dosierung u. Wirkung
Mast- kühen) + (HNL)	30 ♂ 30 ♀	oral	2 Jahre	50 mg R.S./kg Futter (in Form von Rohprodukt m.e. Aktivität v. 150 mg R.S./g) Verlauf o. Störung; Gewichts entwicklg. d. ♂ während gan- zer Zeit verbess. geg. Kontrol. Futtermittelverw. u. Legeleistg. (4) (+ 18,5%) im 2. Jahr bedeut. verbessert, (Kontroll-Lege- leistung zu niedrig!)
Differentialblutbild, Sektionsbefunde, Organge- wichte, histolog. Unters.-ergebnisse, o.B.				
Hunde) ++ Beagles 17 Mon. alt	4 ♂ 4 ♀ Gr. I	Kontrollgruppe		400 mg R.S./kg Futt. als Mycd
	4 ♂ 4 ♀ Gr. II	oral	90 Tage	
	4 ♂ 4 ♀ Gr. III	"	"	
				4000 mg R.S./kg Futt. als Rohprodukt
Blut-, Harn- u. Blutzuckeruntersuchungen al- ler Vers.-tiere lagen im physiol. Bereich; Sektion u. histolog. Unters. o.B.				
Schweine) +++ Deutsches Fleisch- schwein	10 Gr. I 10 Gr. II	oral	20 Wo	100 mg R.S./kg Futter (Flav. -Rohprod. 300 %-ig) 100 mg R.S./kg Futter (als Flav.-Mycel 5 %-ig)
Die vierwöchentlichen Blutbilder, Sektion u. histolog. Unters. d. Organe o.B. Keine Qualitätsminderung der Schlachtquali- tät, Rückenspeckdicke, Körperlänge u. des Schlachtgewichtes.				

) + Werksversuch v. 4.9.63 - 1.9.65

) ++ Werksversuch, August 1969

) +++ Werksversuch v. 2.11.64 - 22.3.65

Prüfung einer eventuellen teratogenen Wirkung:

In einem direkten Generationsversuch (Werksversuch Mai 1964 - Juni 1966) wurden fünf Generationen Ratten aufgezogen. Die Tiere der Flavomycingruppe erhielten ständig 25 mg R.S./kg Futter (in Mycelform). Die Anzahl der Neugeborenen pro Wurf, die Geburtsgewichte und Absatzgewichte (21. Tag) pro Tier lagen in der Flavomycingruppe geringfügig höher als in der Kontrollgruppe. Mißbildungen traten nicht vermehrt auf. Die Fruchtbarkeit der männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinflusst, da Wurftermine und Zwischenwurfzeiten in den Gruppen der Generationen gleich waren.

Bauer et al. (1965) verabreichten Ratten 1 1/2 Jahre lang, d.h. 6 Generationen lang, das 50-fache der Normaldosis, und die Tiere tolerierten sie gut.

Im schon zitierten Werksversuch vom 27.8.62 - 11.8.1964 erwies sich die Tumorrates der Ratten als vergleichbar in behandelten und unbehandelten Gruppen.

Versuche zur Antigenität und Immunogenität wurden an Kaninchen und Kälbern vorgenommen, die 11 - 12 Wochen oral mit Flavomycin vorbehandelt waren. (Versuche der Behringwerke, Schwick, 1966). Eine andere Gruppe von Kaninchen wurde parenteral ein und mehrmals mit reinem Flavomycin und ohne Freund'sche's Adjuvans immunisiert. Die Prüfung erfolgte in vitro mit folgenden Methoden (Behringwerke, Schwick, 1966):

Ringpräzipitationsmethode

Modifizierte Immunpräzipitation nach Maurer

Gel-Diffusionsmethode (Ouchterlony-Test und Immunelektrophorese)

Komplementbindungsreaktion (nach Kolmer)

Hämagglutinationstest (nach Boyden)

Nachweis inkompletter Antikörper mit der Coombs-Technik.

Die Prüfung in vivo erfolgte mit dem

Intracutantest

Anaphylaxie-Versuch

und durch die passive Anaphylaxie (Prausnitz-Küster) bei Meerschweinchen.

Mit keiner Methode konnten Antikörper gegen Flavomycin nachgewiesen werden.

A 5)e Zur Prüfung der Kompatibilität:

In einem Kükenmastversuch (Werksversuch) wurde geprüft, ob die wachstumssteigernde Wirkung des Flavomycins erhalten bleibt bei Zugabe von 3-Nitro-4-oxyphenylarsonsäure (50 mg/kg Futter) bzw. Amprolium (125 mg/kg Futter).

(Zugabe jeweils zu 0,5 mg Flavomycin-Reinsubstanz/kg Futter).

Die geforderte Wirkung blieb erhalten.

In einem anderen Kükenmastversuch des Werkes wurde geprüft, welche Wirkung 2,5 mg Flav.-R.S./kg Futter ausüben, wenn hohe Dosen von folgenden Zusatzstoffen dem Futter beigemischt werden:

Zoalen (500 ppm)

Amprolium (1000 ppm)

3-Nitro-4-oxyphenylarsonsäure (200 ppm)

Arsanilsäure (200 ppm)

Santoquin (500 ppm)

Es ergibt sich mit Ausnahme des Zoalens keine negative

Beeinflussung. Bei gleichzeitiger Verwendung von Zoalen zeigt sich ab der 4. Woche eine geringe Wachstumsdepression!

A 5)f Zur Umweltbeeinflussung:

In Werksversuchen wurden 111 aus Erdproben isolierte Bakterienstämme auf ihre Fähigkeit, Flavomycin anzubauen, geprüft. Bei 12 % der untersuchten Keime wird ein positives Ergebnis erzielt.

Der Abbau des Flavomycins erfolgt durch Bakterium 10 nicht in gleichmäßiger Geschwindigkeit, sondern initial und final sehr rasch, während der dazwischenliegenden Zeit langsam.

Aus diesem anscheinend mehrstufigen Abbau wird auf das Vorhandensein einer sog. Flavomycinase bei diesem Keim geschlossen.

Die Abbaugeschwindigkeit ist der Zellanzahl proportional. Die Abbauaktivität ist an den Zelleib gebunden.

Unter Flavomycinzusatz gezüchtete Zellen (Bact. 10) haben die gleiche Abbauaktivität wie solche ohne Zusatz.

Pflanzen nehmen Flavomycin nicht aus dem Erdreich auf. (Versuche im Freien und in Schalen).

B Die nutritive Wirkung des Flavomycins

Fütterung - Flavomycin - Broiler

Insgesamt liegen 47 Versuche vor, (davon 39 in Batterie- und 8 in Bodenhaltung).

14 Versuche davon weisen keine statistisch gesicherten Verbesserungen auf, 6 Versuche wurden nicht statistisch ausgewertet.

Bei drei Versuchen wurde die Futterverwertung nicht berücksichtigt.

In vier Versuchen wurden höhere als nutritive Dosierungen eingesetzt (40, 50, 75, 80, 100, 160 und 200 ppm !).

In fünf Versuchen handelte es sich nicht mehr um einen normalen Mastdurchgang, da die Mortalität insgesamt zwischen 11 und 35 % betrug.

Eine Verlängerung der Versuchsdauer von 6 Wochen auf 8 Wochen brachte bei den entsprechenden Dosierungen keine weitere Leistungsverbesserung.

18 der insgesamten Versuchsanzahl sind als vergleichbar und vollständig auswertbar anzusehen. Von diesen Versuchen sind drei im Einzelnen aufgeführt. (s. Tab. 41).

Fütterung - Flavomycin - Puten und Fasanen

Die Versuche mit Puten und Fasanen haben keinen Aussagewert, da die Tierzahlen zu gering¹⁾, bei den Puten das Wachstum der Kontrollgruppen deutlich gehemmt ist, und die statistische Auswertung ganz fehlt oder widersprüchlich angegeben ist; (bei 15 Tieren Wilcoxon-Test 99 %, T-Test nicht signifikant; da der T-Test bis zu 20 Tieren schärfer trennt, muß es eigentlich umgekehrt sein).

Fütterung - Flavomycin - Legehennen

Von insgesamt 11 aufgeführten Versuchen mit Legehennen sind nur zwei statistisch ausgewertet worden. In dem einen sehr ausführlichen Versuch bezüglich der "Ei-Charakteristika" konnten jedoch nur die Differenzen zwischen den beiden Rassengruppen (HNL und Hy-line) statistisch gesichert werden, nicht die Differenzen zu den Kontrolltieren. Außerdem wird in diesem Versuch mit hohen, nicht mehr nutritiven Dosierungen gearbeitet. (35 und 150 ppm.).

Die Tierzahlen sind generell zu niedrig.

Die Tierverlustraten lagen in der Bodenhaltung an der oberen Grenze der Norm, in Einzelfällen vor allen bei zu niedrigen Tierzahlen auch darüber. (Bis zu 35 %!)

Der einzige Versuch mit vollständigen Angaben ist tabellarisch festgehalten. (Tab. 42)

-
- 1) 1. Versuch: 15 Puten/Gruppe (2 Test-, 1 Kontrollgruppe)
 2. Versuch: 9 ♂ + 12 ♀ Puten/Gruppe bzw. 12 ♂ und 7 ♀/Gruppe
 3. Versuch: 48 Fasanen/Gruppe (2 Test-, 1 Kontrollgruppe)

Fütterung - Flavomycin - Schweine

14 Schweineversuche sind im Dossier vorgelegt. Davon wurden drei Versuchsergebnisse statistisch ausgewertet mit T-Test und mit Wilcoxon-Test, und bei 7 Versuchen wurden nur die Variationskoeffizienten festgestellt.

Drei der 14 Versuche geben die %ualen Verbesserungen der täglichen Gewichtszunahmen an sowie den Zeitpunkt der Schlachtung in einer bestimmten Gewichtsklasse, jedoch nicht die erreichten Endgewichte der Schweine.

Im Übrigen sind die Versuche bis auf das Fehlen der statistischen Auswertung jedoch vergleichbar in ihrem Informationswert. Die Zahl der Versuchstiere pro Gruppe liegt meist unter 10, durch mehrere Wiederholungen sind die Ergebnisse aber noch auswertbar. Drei Versuche seien als Beispiele herausgestellt. (s. Tab. 43).

Fütterung - Flavomycin - Kälber

Von den fünf angegebenen Versuchen mit Kälbern^a wurden nur bei zweien die Ergebnisse statistisch abgesichert. (s.Tab.44).

In zwei Versuchen existierte keine Kontrollgruppe ohne Antibiotikumzusatz; einer dieser Versuche wies ungleichwertiges Tiermaterial mit z.T. schlechten Mastseigenschaften auf.

Es liegt im Dossier nur ein Bullenmastversuch vor!

- C Keine Unterlagen vorliegend
- D Die Substanz wird weder bei Mensch noch Tier therapeutisch eingesetzt.

Fütterungsversuch mit Flavomyoin

Tab. 41

Broiler (Nichols-) 2. (Kimber-Chicks) 3. (Nichols-)

Tierart:

Tierzahl /Gruppe u. Wiederholg.	Geschl.	Alter b. Versuchs- beginn	Dosis (ppm)	Futterart Besonderheit.)	Haltungsform Beob.- zeit	Wirkung (%-Angaben geg. Kontr.) Gewichts- Hauptein- verbesserg. wirkungszeit d. Futterverw.	Allgem.-Dat. Kontrollen
1.) 8 x 8	♂	1 Tag	0,5	handelsübl. Kükenmastallein- futter prod. Energie 2125,0 cal	automat. Batterien, el. beheizte Drahtroste, ganztgig be- leuchtet Futt., Wasser ad libitum	5,3 1.-2. Wo	Gw.-zunahme 987 g
8 x 8	♂		1,5			5,8	Fut.-verw. 2,21 (s.gu)
8 x 8	♂		2,0			7,6	Anf.-gewicht Ø 38,5 g 8x8 Kontr.
2.) 12 x 8	♂	1 Tag	0,5	Mastkükenallein- futter, prod. E. 1890,27 cal	automat. Batterie - wie oben -	3,8 1.-2. Wo	Anf.-gewicht ♂ 42,3 g ♀ 41,4 g hohe Fut.- verw. 2,71 (E d. Ration)
12 x 8	♂		2,5			5,2	
12 x 8	♀		0,5			2,0	
12 x 8	♀		2,5			4,1	
3.) 12 x 8	♂	1 Tag	1	optimale Zusam- mensetzung: Roh- protein 22,4 % prod. E 2238 cal	automat. Batterie - wie oben -	1,8 1.-4. Wo b. ♂ 1.-2. Wo b. ♀	Anf.-gewicht ♂ 40,9 g ♀ 39,2 g
12 x 8	♂		5			5,0	
12 x 8	♀		1	Soja- u. Maisschrot 30 u. 48,5 %, Mager- milchpulver 12 %		5,0	
12 x 8	♀		5			4,5	

Fütterungsversuch mit Flavomycin : Legehennen (Hy-Line)

Tab. 42

Tierzahl /Gruppen. Wiederhlg. beginn	Alter b. Versuchs- beginn	Dosis Futterart (ppm) (Besonderes)	Haltungs- form	Beob.- zeit	Wirkung (%uale Verbesserungen zu Kontrollen)*			Kontrollen und Allgemein-Daten
					Leg- Eimasse /Tier)*	Leg- leistg. verwertg.)*	Futter- Hennengewicht)*	
1 x 54	16 Wo	2,5 Junghennen- alleinmehl u.	Batterie	14 Mo	2,5	67,9%	3,6	- 1,57
1 x 54		12,5 Legehennen- alleinmehl	Einzel- käfige		4,7	68,4 %	4,3	+ 2,48
46	16 Wo	2,5 u. 1736 cal prod. E. 1506	Bodenhaltung	14 Mo	9,6	69,4 %	8,6	- 1,03
48		12,5	10 Fallabroll- -nester		4,4	65,6 %	4,6	+ 2,8
								Hen.-Gew. 1819 g Futt.-v. 3,07
								Eimasse/Tier: { Batt.) 16521 g (Bod.) 16176 g
								Legeleistung (Batt.) : 65,3 % (Bod.) : 62,7 %

Tiervverluste: Batterie: 6 T. 4 T. Bobenhaltg.: 2 T. 5 T.

Fütterungsversuch mit Flavomycin

Tab. 43

Tierart: ♀ Mätsengerichtung!

Schweine (Mast) 1. (Dtsch. veredelt. Landschw.) 2. (Dtsch. Fleischschwein) 3. (wie 1.)

Tierzahl /Gruppe u. Wiederholg.	Geschl.	Alter b. Versuchs- beginn	Dosis (ppm)	Futterart Besonderheit.)	Haltungsform	Beob.- zeit	Wirkung (%-Angaben geg. Kontr.) Gewichts- verbesserg. Hauptein- wirkungszeit d. Futterverv.	Allgem.-Dat. Kontrollen
1.) 5 x 2	-	-	1 0,5 0,25	Anfangs- Mittel- u. Endmastfutter Flav. Mycel (35)	Sammelboxen	18 Wo	3,6 1.-6. Wo	Gew.-zunahme 81,3 kg Futt.-v. 3,1%
5 x 2			3 1,5 0,75					nach 12 Wo 1 Tiervverlust in "oberst" Gr
5 x 2			6 3 1,5				2,6)* 1.-6. Wo	Ø A-Gew. 18kg
							9,0 bis 12. Wo) * nicht stat. signif.	
2.) 1 x 7	-	6 Wo	1 / 0,5	Anfangs-u. End- mastfutter Flav. Mycel	Einzelbuchten	20 Wo	4,9	Gew.-zunahme 80,5 kg Futt.-v. 3,4%
1 x 10			3 / 1,5	(1,75 mg R.S. /g Mycel)			4,7	9 Kontrollier 3 Tierausschl le insgesamt
1 x 8			9 / 4,5				3,1	(Nabelbruch, Sam. strang- fistel)
								A.-gew. 20 kg Ø
3.) 6 (7) x 2	-	I	4 / 2	Anfangs-u. Endmastfutter	Sammelbuchten	18 Wo	0,5	Gew.-zunahme 75,2 kg Futt.-v. 3,35%
8 x 2		II	4 / 2	Flav.-Rohprod. (an CaCO ₃ gebund.) prod. E. 2028, 1 cal u. 1948, 78 cal	ganztägige !! Fütterung		1,3 2.-6. Wo	kein Tier- verlust A.-gw. 18,4 kg Ø
								Gr. II viel geringer als bei Gr. I und Kontrollen.

Fütterungsversuch mit Flavomycin

Tierart: { Nutzungsrichtung): 1. u. 2. Kälber (Schwarzbuntes Niederungsvieh; Mast) 3. Bullen (Mast)

Tierzahl /Gruppe u. Wiederholg.	Geschl. Alter b. Versuchs- beginn	Dosis Fütterart (ppm) Besonderheit.)	Haltungsform	Beob.- zeit	Wirkung (X-Angaben geg. Kontr.) Gewichte- Hauptein- verbesserg. wirkungszeit d. Futterverw.	Allgen.-Dat. Kontrollen
1.) 8 (Gr. I)	- 7 - 10 Tg	20 ausschließlich Tränke aus Voll- milchaustauscher u. Wasser (Tränke plan)	Sammelboxen beheizt. Stall Lattenrost- boden	12 Wo	3,7 4.-8. Wo 3,1	Gw.-zunahme 65,3 kg Fut.-v. 1,97 an 5,5-7 % d. Fut.-tage: Durchfall b. Kon. bis zu 18,4 % F-Tg. A.-Gew. 45 kg
8 (Gr. II)		20 prod. E 4729 cal/kg (Mycel dch. spez. Hitzebeh. aufge- schlossen) I a. Myc. isol. Roh- prod. (300% St. 4) II aufgeschl. Mycel		9,1 1.-8. Wo 6,6	statist. gesichert nach Wilcoxon Variationskoeffizienten b. allen Gruppen gleich.	
1 x 7	- 7 - 10 Tg	10 wie oben, bei Auf- stallung Fencheltee als Anfangsnahrung u. Vit.-Inj.; beide Gruppen: aufgeschl. Mycel	wie oben, aber Ein- zelboxen (Maulkörbe)	8 Wo	8,8 gegen Ende d. Versuchs deutlicher	Anf.-gewicht 45 - 46 kg Ø Gew.-zunahme 57,9 kg Fut.-v. 1,57
1 x 7		20			6,9	
					Unterschiede statist. gesichert.	
12	1,5 Jahre ♂	20 Maissilage + anstei- gend. Menge Mischfutt. (2-4 kg/Tier/Tag). Bei Erreichen v. 4 kg/Tag statt 10 ppm Flav. nur noch 5 ppm tägl. tgl. 5700 St. E./Tier einschließl. Silage - Flav. Mycel Spr. 9 -	Kurzstände Grabner Kette Kopf geg. Kopfaufstall.	24 Wo	6,0 6,1	Gew.-zunahme 148,5 kg 10 Kontrollen
					Variabilitätskoeffizienten sind kleiner als bei Kontrolltieren.	

Diskussion

Zu allen Punkten wurden Angaben vorgelegt. Die mitgeteilten Daten sind weitgehend aussagefähig. Demnach handelt es sich um eine Substanz, die einen echten wachstumssteigernden Effekt schon mit geringen Mengen bewirkt, so

beim Huhn in einer Dosis von 0,5 - 2,0 ppm Flavomycin

beim Schwein in einer Dosis von 1, 0,5 und 0,25 ppm

(Anfangs-, Mittel- und Endmast) bzw. 3 und 1,5 ppm (Anfangs- und Endmast),

beim Kalb in einer Dosis von 10 - 20 ppm.

Diese Wirkung geht kongruent mit einer verbesserten Futtermittelverwertung.

Der Wirkungsnachweis bei Puten, Fasanen und Bullen ist nicht auswertbar.

Unerwünschte Nebenwirkungen für das Tier sind auf Grund der Versuchsergebnisse ebensowenig zu erwarten, wie eine negative Beeinflussung von eventuell notwendigen therapeutischen Maßnahmen beim Tier.

Die geringe Resorbierbarkeit im Zusammenhang mit dem nicht gelungenen Nachweis von Rückständen nach nutritiver Dosierung bedeutet ebenso wie die nicht nachweisbaren cancerogenen, teratogenen und allergenen Eigenschaften eine umfassende Absicherung gegenüber dem Konsumenten. Kreuzresistenz^{en} mit therapeutisch für Mensch und Tier wichtigen Chemotherapeutika bestehen nicht. Enterobacteriaceae - Stämme mit episomal übertragbaren Mehrfachresistenzen werden kontraselektiert.

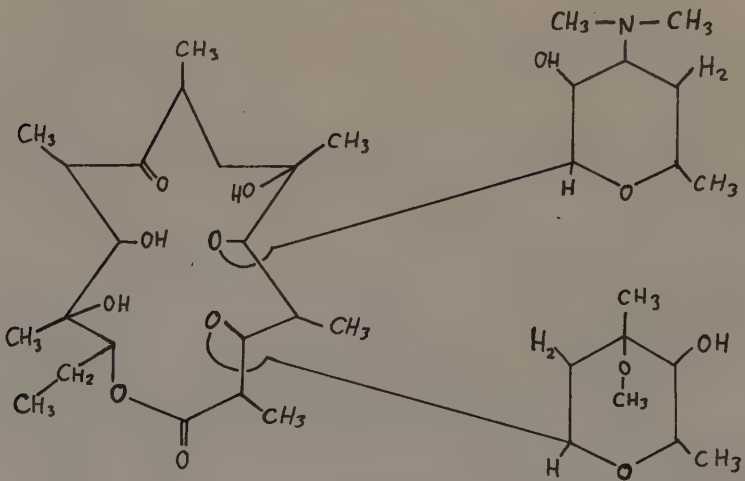
Die Abbaufähigkeit des Stoffes in der Umwelt ist nachgewiesen.

II. MACROCYCLISCHE LACTONE

- a) Erythromycin
- b) Oleandomycin
- c) Spiramycin
- d) Tylosin

Erythromycin

- A 1.) Das Antibiotikum Erythromycin ist ein Fermentationsprodukt einer Aktinomyceten-Kultur, die Eigenschaften wie *Streptomyces erythreus* hat. (Waksman et Henrici)*. Die Isolation gelang erstmalig Mc Guire et al. (1952), in den Laboratorien von Eli Lilly Ltd.
- A 2.) Erythromycin gehört zur Gruppe der Makrolide. Chemisch besteht es aus einem macrocyclischen Lacton mit 14 Kettengliedern (= Erythronolid), ^{einem} Keton-Zucker (= Cladinose) und einem Aminozucker (= Desosamin).



Die Summenformel ist: $\underline{C_{37} H_{67} O_{13} N}$

Das Molekulargewicht beträgt 733,9.

Einige Bouillonkulturen enthalten außerdem noch zwei sehr ähnliche Antibiotika, die sich papierchromato-

*keine Quellenangabe, keine Jahresangabe

graphisch trennen lassen: Erythromycin B und Erythromycin C. Sie werden im kristallisierten Zustand isoliert und haben dem Erythromycin A "benachbarte" biologische Eigenschaften. Erythromycin B unterscheidet sich von Erythromycin A durch Fehlen einer Hydroxylgruppe am macrocyclischen Lacton. (Daher größere Beständigkeit gegen saure Inaktivierung). Erythromycin C hat eine Mycarose anstelle der Cladinoose beim Erythromycin A.

Erythromycin ($pK_a = 8,8$) bildet leicht Salze mit Säuren. Es kristallisiert aus in Chloroform, wäbrigem Äthanol oder wäbrigem Aceton.

Schmelzpunkt: bei $135^{\circ} - 140^{\circ} \text{ C}$.

Drehungsvermögen: $(\alpha)_D^{25} = -78^{\circ}$ ($c=1,99 \%$ Äthanol)

Das Absorptionsspektrum zeigt im UV-Licht ein Maximum bei 278 nm. Im infraroten Licht ist das Absorptionsspektrum (in chloroformiger Lösung) durch eine starke Bande im Bereich $8,5 - 10 \mu$ charakterisiert.

Erythromycin in officineller Form liegt als Hydrat mit 2 Wassermolekülen vor.

Löslichkeit:

Tab. 45

sehr gut	wenig	mäßig
Alkohol	Wasser	Äther
Aceton		Amylacetat
Chloroform		Dichloräthan
Acetonitrit		
Äthylacetat		

Als trockene Reinsubstanz ist Erythromycin bei 50° C mindestens 18 Monate stabil. Bei 100° C jedoch verliert es nach 1 Monat 25 - 30 % seiner Aktivität.

Als Lösung oder wäßrige Suspension ist es bei Zimmertemperatur am stabilsten im Bereich pH 6 - 8. Es verändert sich schneller bei abnehmendem pH als bei zunehmendem. In Serum verlieren die Lösungen drei Tage lang keine Aktivität; sie bleiben bei 60° C fünf Minuten lang stabil und verlieren nach 15 Minuten leicht an Aktivität. 75 % der Aktivität gehen verloren, wenn die Substanz eine Stunde lang gekocht wird.

Die Salze und Ester des Erythromycins haben diesbezüglich gleiche Stabilitätseigenschaften.

Identifikationsreaktionen: In wässrigem Milieu gibt Erythromycin mit Schwefelsäure (60 %) eine gelbe Farbe. Erhitzt man Erythromycin mit Xanthidrollösung (0,02 %) in kristallisierbarer Essigsäure und 1 % konz. HCl, so entwickelt sich ein roter Farbstoff.

- A 3.) Das für Futterzusätze verwendete Erythromycin ist ein nur unvollständig gereinigtes Produkt von weißgelblicher Farbe mit einer Aktivität von ca. 700 mcg/mg. Es enthält ausserdem rund 10 % NaCl und Spuren von mikrobiologisch inaktiven organischen Substanzen. Über den Rest liegen Angaben nicht vor. Dieses Erythromycin wird als 2%-ige Vormischung in den Handel gebracht, z.B. in folgender Zusammensetzung:

Erythromycin (obengen. Qualität)	2 g
Vitamin B ₁₂ (Cyanocobalamin)	0,2 mg
Entöltes Sojamehl	ca. 90 g
bestehend aus:	
Protein	ca. 48 %
Cellulose	ca. 5 %
Fett	ca. 0,5 - 1 %

Pentosanen	5,5	%
Zucker	8,5	%
Stärkesubstanzen	6,7	%
Mineralstoffen	5,5	%
Feuchtigkeit	7 - 11	%
Silicium und Ca-Silikate		ca. 4 g
nicht toxische, der Fermenta- tion dienende organische Sub- stanzen		ca. 4 g

Es werden empfohlen:

im Hühnerfutter 10 - 20 ppm
im Schweinefutter 15 - 20 ppm.

A 4.) Als physikalisch-chemische Nachweismethoden werden eingesetzt:

Colorimetrische Methode
Chromatographie (Papier-)
Spectrophotometrie

Zum biologischen Nachweisverfahren werden genommen:

Titration und Turbidimetrie (Staph. aureus)
oder
Diffusionsverfahren (Sarcina lutea oder B. subtilis), (sog. horizontale Differenz, Plättchenverfahren).

A 5)a Antibakterielles Wirkungsspektrum

Die "in vitro"- Aktivität des Erythromycins richtet sich vor allem gegen gram-positive Keime (ähnlich dem Penicillin) und gegen wenige gram-negative Bakterien (wie Hämophilus).

Fadenpilze und Hefen sind nicht sensibel.

TABLEAU I
Sensibilité des germes à l'érythromycine

Germes	Concentration minimum inhibitrice en 22 h (*)
<i>Aerobacter aerogenes</i> ATCC 8308	78-50
<i>Bacillus brevis</i> ATCC 8185	0,30
<i>Bacillus cereus</i> NRRL B-569	0,105
<i>Bacillus circulans</i> ATCC 9968	0,007
<i>Bacillus megatherium</i> ATCC 8246	0,018
<i>Bacillus polymyxa</i> NRRL B-369	0,007
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6363	0,012
<i>Brucella bronchiseptica</i> NRRL B-140 ..	6,25
<i>Brucella suis</i> S 5009-51	1,56
<i>Clostridium perfringens</i>	1,56
<i>Corynebacterium diphtheriae (gravis)</i> X.69	0,0001
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriae</i> X.71	0,001
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type 1	0,0105
<i>Escherichia coli</i> ATCC 26	> 50
<i>Escherichia coli</i> ATCC 9637	> 50
<i>Haemophilus influenzae</i> 2135	1,56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> X.26	12,5
<i>Lactobacillus lactis</i> ATCC 8009	0,0001-0,073 *
<i>Lactobacillus Leichnamii</i> ATCC 8930 ..	0,018-0,036 *
<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10 240	0,195
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>albus</i> X.21 ..	0,195
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> ATCC 6538	0,195
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> 209 P	0,007
<i>Micrococcus sphaeroides</i> ATCC 4281 ..	0,0015
<i>Mycobacterium avium</i> ATCC 7992 ...	0,021
<i>Mycobacterium phlei</i> ATCC 356	0,021
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 101 ..	0,30
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,009
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 0484	> 50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027 ..	> 50
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 9221	> 50
<i>Salmonella paratyphi</i> ATCC 0150	> 50
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 10 054	0,021
<i>Shigella paradysenteriae</i> X.57	12,5
<i>Streptococcus faecalis</i> X.06	0,156
<i>Streptococcus faecalis</i> 10 C-1	1,25-2,5
<i>Streptococcus mitis</i> B 24 A	0,018

(*) Dilution en bouillon.

TABLEAU II

Germes	Nombre de souches étudiées	Souches sensibles à 2 22 ml ou moins
<i>Staphylococcus doré</i>	242	226, soit 93,3 p. 100
<i>Staphylococcus blanc</i>	206	190, soit 92,2 p. 100
<i>Streptococcus hémolytique</i>	55	53, soit 100 p. 100
<i>Streptococcus non hémolytique</i>	50	49, soit 98 p. 100
<i>Enterococcus</i>	165	157, soit 95,9 p. 100

Von den Feldstämmen sind die Kokken sehr empfindlich, schon gegen Konzentrationen < 1 mcg Erythromycin/ml.

Rantz (1956) studierte 718 Kokkenstämmen in "in vitro"-Versuchen.

Alle Stämme von *Streptococcus pyogenes* und *Diplococcus pneumoniae* waren ursprünglich empfindlich gegen Konzentrationen von 0,015 - 0,06 mcg/ml Erythromycin. Die Enterokokken (*Streptococcus faecalis*) werden ebenfalls noch ausreichend gehemmt (MIC 0,6 mcg/ml). *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Salmonella* sind mit MIC ≥ 50 mcg/ml als resistent im medizinischen Sinne zu betrachten.

Erythromycin wirkt sehr aktiv gegen Rickettsien, besonders gegen *R. prowazeki*, *R. rickettsii*, *R. akari* und *R. typhi* (Powell et al. 1953).

Die von Powell et al. (1953) beschriebene Schutzwirkung von Erythromycin bei der Maus gegen Psittacose, Lymphogranulomatose venerum und Viruspneumonie ist nicht ohne Widerspruch geblieben.

Mit der Dosierung von 125 mg/kg KG, peroral oder intraperitoneal verabreicht, kann die Maus gegen eine experimentelle Toxoplasmose geschützt werden.

Mc Gowan et al. (1953) haben an Mäusen die kurative Aktivität des Erythromycins gegenüber *Borrelia duttoni* und *Borrelia novyi* demonstriert, sowie am Kaninchen die positive Wirkung gegen *Treponema pallidum*. Hier wurden 10 Tage lang täglich 20 mg/kg KG i.m. injiziert und damit die syphilitische Orchitis des Kaninchens erfolgreich behandelt.

80% Meerschweinchen und Hamster werden nach Infektion mit *Leptospira ictero-haemorrhagiae* erfolgreich behandelt (Ormsbee^{A.R.} et al., 1955).

Resistenz, Synergie

Da es keine Kreuzresistenz zwischen Erythromycin und anderen vielfach eingesetzten Antibiotika gibt, stellt das Erythromycin in der Therapie grampositiver Kokken ein Alternativpräparat dar. Nach Walter et al. (1965) entspricht der Resistenzsteigerungstyp dem des Streptomycins. Kreuzresistenz besteht jedoch zwischen den Makroliden untereinander, partiell zum Lincomycin.

Die Wirkung des Erythromycins gegenüber der autochthonen Darmflora, vor allem in nutritiver Dosierung, ist noch nicht ausreichend untersucht.

Synergistische Eigenschaften hat das Erythromycin bei Kombination mit Penicillin, Oxytetracyclin oder Chloramphenicol nicht. Bei entsprechender Dosierung ist jedoch ein additiver Effekt nachweisbar. Inwieweit bei bakteriziden Dosen eine echte Synergie zwischen Erythromycin und Streptomycin in der Wirkung auf Staphylokokken besteht, ist noch umstritten. Das Gleiche gilt für Beobachtungen einer synergistischen Wirkung bei gleichzeitiger Verwendung von Erythromycin und Sulfadiazin.

A 5)b Durch orale Applikation von Erythromycin werden Blutspiegel erhalten. Die intestinale Absorption beim Hund geschieht sehr schnell:

50 mg/kg Erythromycin, oral: nach 1 - 2 Stunden ist ein Blutspiegel von 4,5 mcg/ml erreicht.

Der Maximumwert wird sehr viel schneller erreicht als

bei Aureomycin oder Terramycin in gleicher Dosierung. Acht Stunden nach oraler Aufnahme sind noch messbare Blutspiegel vorhanden (Anderson et al., 1952).

Nach i.v. Injektion von 300 mg Erythromycin-Glucoheptonat ^{beim Hund} sind sehr schnell Blutspiegel von 40 mcg/ml erreicht, die zwei Stunden und sechs Stunden post inj. auf 2,5 mcg/ml bzw. 0,3 mcg/ml abfallen (Griffith et al., 1953 - 54).

Lee et al. (1953) haben an der Ratte gezeigt, daß nach oraler Verabreichung hohe Erythromycinkonzentrationen schnell in den Körperparenchymen, in Herz, Muskel, Haut, Geschlechtsorganen und in verschiedenen Drüsen erreicht werden. Die höchsten Konzentrationen sind in Leber und Galle zu finden. Alle Gewebespiegel (außer Gehirn) sind über einen längeren Zeitraum höher als die Serumkonzentrationen.

Die Blutliquorschranke wird kaum durchbrochen; beim Hund werden nach oraler Gabe von 50 mg/kg KG Erythromycin-Liquorwerte von 0,04 - 0.64 mcg/ml gemessen (Anderson et al., 1952).

Nach Heilman et al. (1952) weisen beim Mensch nicht nur die Parenchyme gute Erythromycin-Konzentrationen auf, sondern auch die Ascitesflüssigkeit erreicht die Hälfte der normalen Blutspiegel. Die Diffusion in die Pleuralflüssigkeit und durch die Placenta hindurch ist nachgewiesen. Bei Meningitiden ist die Permeabilität erhöht.

Erythromycin wird via Leber über die Galle ausgeschieden. Nach Lee et al. (1953) wird bei der Ratte während der ersten Stunde nach der Applikation des Erythromy-

cins das Ausscheidungsmaximum über die Galle erreicht. Nach vier Stunden ist noch eine erhöhte Konzentration in der Galle nachweisbar. Dieselben Autoren (1953-1954) zeigten am Hund, daß nach i.v. Gabe von 10 mg Erythromycin pro kg KG innerhalb von sechs Stunden 50% der Substanz wiedergefunden werden können und zwar $\frac{1}{3}$ im Harn und $\frac{2}{3}$ in der Galle. 15 Minuten post inj. schon findet die maximale Exkretion statt.

Nach Welles et al. (1954/55) wird ein geringer Anteil des i.v. applizierten Erythromycin-Glucoheptenats beim Hund mit der Galle als Des-N-methyl-erythromycin eliminiert. Dieser Metabolit wird nach Mao et al. (1965) durch ein mikrosomales Enzym erzeugt, das die Autoren in Kaninchenleber nachwiesen. Dieses Enzym ist nicht streng spezifisch und kann eine Anzahl von anderen Erythromycin-Derivaten abbauen.

Beim Menschen wird ein Großteil des Erythromycins unter Erhaltung der biologischen Aktivität im Urin ausgeschieden. Schon nach einmaliger Aufnahme von 400 mg wurden 60 mcg/ml beobachtet; diese Konzentration erhöht sich, wenn das Antibiotikum mehrmals in sechs Stunden Abstand verabreicht wird. (Aus "Les Antibiotiques": Erythromycin-Dossier)

Heilman et al. (1952) berichten, daß in den Faeces von Kranken, die therapeutische Erythromycindosen peroral erhielten, Konzentrationen von 320 - 640 mcg/g wiedergefunden wurden.

Nach oraler Dosis von 500 mg Erythromycin weisen Borski et al. (1954) im Prostata-Sekret des Menschen Konzentrationen nach, die ca. $\frac{1}{3}$ des Blutspiegels entsprechen.

Vollständige Bilanzuntersuchungen liegen nicht vor.

Lee et al. (1953) untersuchten das Rückstandsproblem des Erythromycins an der Ratte. Sie verabreichten peroral 20 mg Erythromycin, entsprechend 100 mg/kg KG. Die folgende Tabelle gibt die Gewebekonzentrationen des Erythromycins wieder (mcg/g Frischgewicht) und zwar als Durchschnittswerte von jeweils sechs Ratten.

(In Paranthese stehen die minimalen und maximalen Werte).

(aus Dossier)

Tab. 47

Tissues	2 Std. post applic.	7 Std. post appl.
Serum	2,56 (1,28-5,12) ^x	0,04 (0,04-0,14) ^x
Liver	32,7 (9,2 -68,5)	6,0 (4,4-9,3)
Spleen	15,4 (6,9 -32,5)	2,4 (1,2-3,5)
Stomach	12,4 (4,7 -18,0)	1,3 (0,4-2,6)
Rt.Kidney	12,5 (4,6 -24,4)	4,0 (2,8-5,0)
Adrenals	13,4 (6,2 -29,6)	7,8 (6,0-10,5)
Reproductive organs	5,1 (2,2--12,6)	1,2 (0,5-1,6)
Lung	11,4 (5,6 -23,6)	1,8 (1,3-2,5)
Heart	4,1 (1,4 - 9,5)	0,3 (0,2-0,4) +
Thymus	6,0 (2,8 -14,3)	2,4 (1,6-3,8)
Submaxillary glands	13,9 (7,7 -22,7)	1,8 (1,4-2,2)
Skin	4,6 (2,5 -12,4)	0,7 (0,4-1,5) ^{xx}
Muscle	4,3 (1,6 - 9,2)	0,5 (0,2-1,1)
Brain	nur Spuren	1,6 (1,2-2,7) ^{xx}

^x mcg/ml

+ Average of 3 animals

^{xx} Average of 5 animals

Auffällig ist, daß bei absinkenden Konzentrationen in allen Organen 2 - 7 Stunden nach Applikation im Ge-

hirn der Erythromycingehalt zunimmt.

Calet (1960) untersuchte in Aceton homogenisierte Brustmuskulatur und Lebergewebe von 10 Hühnerküken, die zunächst 9 Wochen lang ein Grundfutter mit 20 ppm Erythromycin und danach vier Wochen lang die gleiche Ration mit 40 ppm Erythromycin erhalten hatten. Als Testkeim diente *Staphylococcus aureus* H ATCC 9144. Die Ergebnisse sind aus folgender Tabelle zu entnehmen:

Tab. 48

Tier-Nr.	Leber (mcg/g)	Muskel (mcg/g)
1	0,55	0,20
2	0,50	0,20
3	0,32	1,21
4	0,90	2,90
5	0,84	3,02
6	0,55	0,50
7	0,66	0,90
8	0,85	1,40
9	0,97	1,50
10	0,40	2,90

Ferrando et al. (1960) konnten nach einer 26-wöchigen Fütterungsperiode bei Schweinen mit 15 ppm Erythromycin keine Rückstände im Muskelfleisch nachweisen. Im Gegensatz dazu fanden Février et al. (1960) nach einer 3-monatigen Zufütterung von 100 ppm Rückstände von durchschnittlich: Leber 1,15 mcg/g (0,5 - 2,55)
 Niere 0,98 mcg/g (0,5 - 2,10)
 Muskel 0,78 mcg/g (0,0 - 1,45)
 Blut 0,0 (0,0 - 0,0)

Aus den Versuchen von Calet (1960) und Février (1960) und Lee et al. (1953) muß geschlossen werden, daß das

Erythromycin zumindestens bei einigen Tierarten eine Affinität zu bestimmten Organen wie Muskulatur, Lymphknoten, Leber, Niere und Gehirn zeigt.

Nach Untersuchungen des Laboratoriums Roussel-Uclaff gelangt Erythromycin auch in das Ei. Bei einjährigen Legehennen, die 30 Tage lang mit dem Trinkwasser 0,5 g Erythromycin-Glutamat/Liter erhielten, wurden ab 3 Wochen nach Versuchsbeginn bis 14 Tage nach Versuchsende die Eier in regelmäßigen Abständen untersucht. Während der Behandlung nahm die Konzentration im Ei zu (22., 24. und 27. Tag mit durchschnittlich 4,15, 5,2 bzw. 6,9 mcg/Ei), nach dem Absetzen gab es am nächsten Tag noch einen weiteren Anstieg auf 10,5 mcg/Ei. Dann sank der Spiegel schnell ab und lag am 9. Tag unter 1,8 mcg/Ei, der Empfindlichkeitsgrenze der Methode.

A 5)c Smith et al. (1953) haben bei einer großen Anzahl von Patienten (Mensch) die Wirkung des Erythromycins auf Blutzellen, Plasmaproteine, Bilirubingehalt, die Kephalin-Cholesterin-Flockung, den Thymoltrübungstest, den Sulfabromphthaleintest, den Rest-N-Gehalt im Blut, und die Prothrombinzeit mit negativen Ergebnissen untersucht. Smith et al. leiten daraus ab, daß Erythromycin Niere, Leber und hämopoetisches System nicht schädigt.

De Gennes et al. (1955) haben nach 3-jähriger Anwendung von Erythromycin diese Angaben von Smith et al. (1953) bestätigt.

A 5)d Akute Toxizität (bei Labortieren)

Nach Anderson et al. (1952) ist die DL_{50} für Erythro-

mycin-Base und Erythromycin-HCl:

Tab. 49

Tierart	Applik.	LD ₅₀ (mg/kg KG)	
		Erythr.-Base	E.-HCl
Maus	i.v.	-	425,6 ± 15,7
	i.p.	-	490 ± 30,4
	s.c.	> 2500	1849 ± 89
	per os	3112 ± 211	2927 ± 162
Ratte	i.v.	-	209,4 ± 12,6
	s.c.	> 2000	1442 ± 144
	per os	> 3000	> 2000
Meerschwein.	i.p.	413,4 ± 51,7	
Hamster	per os	3018 ± 190	
Kaninchen	i.v.	-	ca. 183
Hund	i.v.		> 140

Nach Stephens (1953) toleriert die Maus eine orale Dosis von 2 g/kg KG Erythromycin-Base und eine s.c. Dosis von 1 g/kg Erythromycin-Base. Die Ester des Erythromycins sind noch weniger toxisch, die Maus verträgt s.c. bis zu 2 g/kg (in wässriger Susp.).

Chronische Toxizität

Anderson et al. (1952) konnten nach 3-monatiger Zufütterung von 2000 ppm Erythromycin an Ratten keine Veränderungen der Wachstumskurve und keine Organschädigungen feststellen. Sogar 50 000 ppm im Futter wurde während zwei Wochen von Mäusen, allerdings unter Gewichtsabnahme, toleriert.

Der Hund vertrug die 3-monatige orale Applikation von 100 mg/kg KG ohne Veränderungen an den großen Paren-

chymen, und ohne Veränderungen des Knochenmarks, der Nierenfunktion oder der Blutzellen.

Ratten erhielten über 69 Tage täglich 50 mg/kg KG Erythromycin in Form einer 2,5%-igen HCl-Lösung i.m. injiziert. Es konnte keine Wirkung auf den 8. Gehirnnerv festgestellt werden.

Bezüglich der Nutztiere wie Geflügel und Schwein konnten in aufgeführten Fütterungsversuchen keinerlei nachteilige Wirkungen des Erythromycins wahrgenommen werden.

Cancerogene und teratogene Wirkung des Erythromycins sind bisher nicht festgestellt worden (Knothe, 1964). Experimentelle Untersuchungen zu diesem Problem sind nicht vorgelegt.

Bisher ist mit Erythromycin kein Allergie-Problem bekannt geworden, obwohl eine allergene Komponente nicht ausgeschlossen wurde.

Leibbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Urticaria u.a. Hautrötungen unspezifischer Art können als Nebenwirkungen vorkommen, jedoch sind schwere Reaktionen selten (Batte^xman et al., 1956).

Herrell (1958) berichtet von Urticaria, Flatulenz und Durchfällen als mögliche Nebeneffekte.

Hautläsionen, möglicherweise allergischer Genese, wurden bei 0,5 bzw. 0,4 % der Patienten beobachtet (Kuder, H. V., 1960).

Erythromycin-Estolat, welches Hepatitis mit Gallenstauungen erzeugte, ist inzwischen aus dem Verkehr gezogen worden.

A 5)e Untersuchungen über die Verträglichkeit von Erythromycin mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutica sind im Dossier nicht enthalten.

A 5)f Über die Abbaufähigkeit der Substanz in der Umwelt ist nichts bekannt.

B Fütterungsversuche mit Broilern

Von den 3 angegebenen Broilerversuchen kann es sich bei einem um keine Normal-Aufzucht handeln, da die Futterverwertung insgesamt sehr hoch ist (über 4,0).

Im 2. Versuch wird die Futterverwertung nicht berücksichtigt.

Im 3. Versuch werden verschiedene Erythromycinverbindungen dem Futter zugesetzt. Die Versuchsangaben sind vollständig, statistische Auswertung ist vorhanden (siehe Tabelle 50).

Fütterungsversuche mit Schweinen

Es wurden Versuche durchgeführt, um die Wirkung des Erythromycins in verschiedenen Mastperioden zu beurteilen. Eine Zusammenfassung dieser Versuche gibt Perdue (siehe Abbott Kompendium S. 111 und 112, Tabelle 6). Durchschnittlich wurde in allen Mastperioden ein verbessertes Wachstum und besonders in der Starterperiode auch eine verbesserte Futterverwertung festgestellt. Aus geschmacklichen Gründen nehmen Schweine Dosen über 25 ppm nur ungern auf. Das Dossier verweist auf diese Literaturstellen.

Fütterungsversuch mit Ratten

Ein Versuch wurde mit Ratten durchgeführt mit einer relativ hohen Dosis von 50 ppm Erythromycin-Base bzw. Erythromycin-Äthylcarbonat (Ergebnisse siehe Tabelle 51)

Bei den Ratten wurde die Abhängigkeit der Wirkung von der biologischen Wertigkeit des Futterproteins zusätzlich geprüft. (Tabelle 52)

C Keine Angaben vorliegend

Tab. 50

Tierart: Broiler (Nichols)

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgemein- Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -Kg	Dosis (ppm)	Futterart	Haltung ² form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung
41	♂ + ♀ je 50 %	Eintags- -küken	5) *	Kükenmast- alleinfutter 70 % Gesamt- nährstoff, 22 % Roh-	Batterien	8 Wo	+ 1,7	-	- 1,8
41			10) *	protein, 1,2 % Ca, 0,83 % P, prod. Energie			+ 11,5	***	- 2,4
41			5) *	/kg 2007 kcal			+ 1,3		+ 2,4
41			10) *				+ 3,9		+ 1,3
41			2,5) *				+ 9,1	**	- 1,7
41			5) *				+ 6,5	*	- 3,1
41			10) *				+ 6,9	*	+ 1,3
41			- (K)						

*) Erythromycin - Base

**) Erythromycin - Propionat

***) Erythromycin Propiolsäure-sulfat

Statistische Sicherung der Differenzen gegenüber den Kontrollen: *** sehr gut gesichert, P 0,001
 ** gut gesichert, P 0,01
 * gesichert, P 0,05

Tierart: Ratten (weiße R.)

Tab. 51

Tiermaterial			Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgem.-Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs.- zeit	
9 x 1	-	Absatz- alter	50	Gersten- mehl 38 %, Weizenmehl	Fütterg. ad libit.	53 Tage	+ 19,5	+ 9,76	K: ø tägl. KG - Zunahme 2 g FV: 5,12
9 x 1			50	40 %, Luzer- nemehl 5 %, Erdnußöl 5 %			+ 25,5	+ 12,5	
9 x 1			50	Hefe 3 %, Miner., Vit. 12,7 % Prot.					

)* Erythromycin - Base

)** Erythromycin - Äthylcarbonat

Anmerkung: Erythr.-Äthylcarbonat ist in saurer Umgebung
wesentlich stabiler als Erythr.-Base, wodurch
eine Teilerklärung für die bessere nutritive
Wirkung des ersteren gegeben ist.

Tab. 52

Tierart: Ratten

Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Anfangs- alter	Dosis (ppm)	Futtermittel	tägl. KG-Zunahme me (g)		KG-Zunahme/g zuge- setzte Proteine (g)		Futtermittelverwertung	
				Testgr.	Kontrolle	Testgr.	Kontrolle	Testgr.	Kontrolle
9 x 1	Absatz-	50)*	Getreidegrund- futter (Grd-F.) + Fischmehl 8 % (Methionin!) = 14,8 % Protein	3,38		1,93		3,50	
9 x 1	alter	-(K)			3,16		1,92		3,52
9 x 1		50)*	Grd-F + Erdnuß- mehl 8 % (Lysin!) = 12,9 % Protein	2,22		1,58		4,91	
9 x 1		-(K)			1,65		1,39		5,57
9 x 1		50)*	Grd-F. + Erdauß- mehl 5 %, + Hefe 3 % = 12,7 % Protein	2,39		1,69		4,62	
9 x 1		-(K)			2,0		1,53		5,12

*) Erythromycin-Base

D 1.) Erythromycin wird therapeutisch eingesetzt gegen:

Staphylokokken
 Streptokokken
 Pneumokokken
 Clostridien
 Leptospiren
 Corynebakterien
 Brucellen
 Haemophilusbakterien.

In humanmedizinischem Bereich wird das Erythromycin bei respiratorischen, urologischen und dermatologischen Erkrankungen eingesetzt.

2.) Im veterinärmedizinischen Bereich wird Erythromycin in Form des Äthylsuccinats, des Thiocyanats oder des Glutamats verwendet.

Bei Rind, Schaf, Hund und Katze wird es eingesetzt bei Enteritiden (gemischte Flora), bei verschiedenen Pneumopathien sowie bei bakteriellen Superinfektionen bei respiratorischer viraler Erkrankung und bei Infektionen im Urogenitalbereich.

Oberflächige oder tiefere Eiterungen, meistens von Staphylokokken herrührend (Furunkel, Abszesse, infizierte Wunden, Osteomyelitis) reagieren günstig auf eine Therapie mit Erythromycin.

Die Wirksamkeit im veterinär-medizinischen Bereich besonders beim Geflügel ist abhängig von der Dosierung. Während vom Hersteller auf den Packungsbeilagen in der Regel nur 25 mg/kg KG angegeben werden, wurde vom Hersteller selbst und 1970 auch von Lai darauf hingewiesen, daß zur Erreichung klinisch wirksamer Blutspiegel die orale

Dosierung um 100 mg/kg KG liegen muß!

Blutspiegel-Tabelle von Lai (1970):

Tab.53

Blutplasmawerte in $\mu\text{g/ml}$ Plasma nach oraler
Applikation von 100 mg Kipromycin/kg KGW

Gruppe	Tier-Nr.	Zeitpunkt der Blutentnahme					
		30'	1 Std.	2 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.
A	V	0,08	0,25	0,32		0,08	<0,08
	VI	0,08	0,19	0,13		<0,08	<0,08
	VII	1,60	1,27	0,55	0,14		0,08
	VIII	0,28	0,42	0,29	0,46		0,12
	17	0,86	0,62	0,13	0,08		<0,08
	18	0,42	0,32	0,14	0,11		<0,08
	19		0,53	0,36	0,22	0,17	<0,08
	20		1,17	0,49	0,11	0,08	<0,08
B	5	0,90	0,44	0,11	<0,08	<0,08	<0,08
	6	0,21	0,13	0,08	<0,08	<0,08	<0,08
	7	0,08	<0,08	<0,08	<0,08	<0,08	<0,08
	8	<0,08	<0,08	<0,08	<0,08	<0,08	<0,08

Die Wirksamkeit des Erythromycins gegen Geflügel-Mycoplasmen ist noch umstritten. Die meisten Untersuchungen (Gerlach, H., 1968) wurden mit den niederen Dosen durchgeführt, Nachuntersuchungen mit 100 mg/kg KG stehen noch aus.

Diskussion

Es liegen ausreichend umfassende Angaben über die physikalisch-chemischen und teilweise auch über die biologischen Merkmale vor. Der Einsatz als Futteradditiv wird durch die Möglichkeit der Ausbildung einer Kreuzresistenz mit anderen Macroliden bei wichtigen Erregern beeinträchtigt. Die Substanz wird resorbiert und via Leber-Galle und Niere schnell eliminiert. Es fehlen eine vollständige Bilanz sowie Langzeitversuche, die die Beurteilung einer etwaigen cancerogenen oder teratogenen Wirksamkeit ermöglichen. Untersuchungen über die Kompatibilität mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutica werden nicht vorgelegt. Auch die Abbaufähigkeit des ausgeschiedenen Erythromycins in der Umwelt ist nicht belegt. Die nutritive Wirkung ist bei Huhn und Schwein ausreichend bewiesen. Es fehlen Angaben über die Einmischbarkeit ins Futter. Es handelt sich um eine Substanz, die in einer Dosis von

10 ppm beim Huhn

und 10 ppm beim Schwein

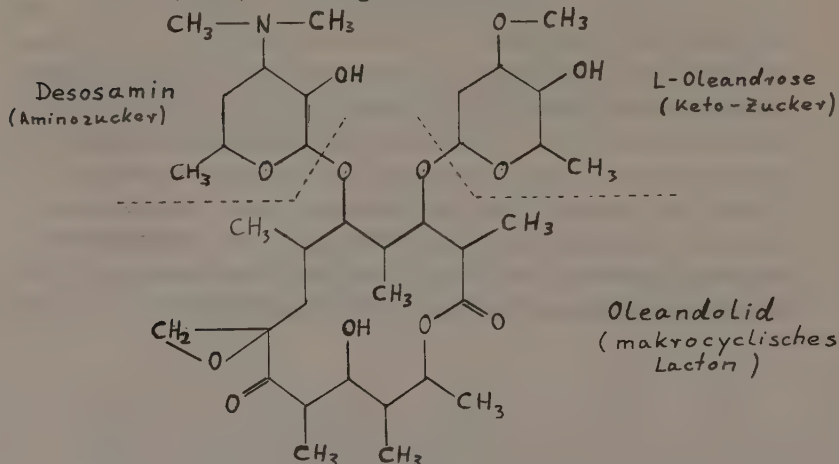
eine durchschnittliche Gewichtsverbesserung von 6,9 % bzw. 13 % und eine verbesserte Futtermittelverwertung von 1,3 % bzw. 7,6 % ermöglicht. Erythromycin wird zwar in der Humanmedizin nicht sehr häufig eingesetzt, aber als echtes Alternativpräparat zu den Penicillinen betrachtet. Dasselbe gilt für die Veterinärmedizin, wo insbesondere beim Geflügel die systemischen Erkrankungen durch einige grampositive Bakterien fast ausschließlich mit Erythromycin behandelt werden, da Penicilline aus verschiedenen Gründen in der Geflügelpraxis schwer einsetzbar sind.

Oleandomycin

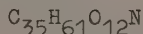
- A 1.) Oleandomycin wird aus *Streptomyces antibioticus* - Kulturen isoliert.
- A 2.) Oleandomycin ist ein zur Gruppe der Makrolide gehörendes Antibiotikum. Diese bestehen aus einem vielgliedrigen Laktonring, einem basischen Aminozucker sowie aus Neutralzuckern (Walter et al., 1965, AB-Fibel, 2. Auflage, Literaturstellen 3, 4, 5, 12, 28, u.a.).

Aus der Oleandomycin-Base lassen sich verschiedene chemische Verbindungen ableiten, z. B. Salze wie das Chlorhydrat, das Phosphat oder Ester wie der Triacetylesther (Triacetyl-Oleandomycin, T.A.O.) oder Komplexe wie Oleandomycin-Chloroform (Ferrando, Paris).

Die Strukturformel des Oleandomycins wurde von Celmer, W.D. (1965) wie folgt ermittelt:



Die Summenformel der Oleandomycin-Base lautet :



Das Molekulargewicht beträgt 687,88.

Durch Papierchromatographie und durch Infrarotspektrographie ist Oleandomycin leicht von anderen Antibiotika zu unterscheiden. Im UV-Licht tritt bei 286 - 289 nm ein Absorptionsmaximum auf.

Fehlingsche Lösung wird durch Oleandomycin langsam reduziert, der Tollen-Test fällt positiv aus, jedoch sind Reaktionen auf Ninhydrin oder Eisenperchlorverbindungen negativ.

Löslichkeit:

Tab. 54

sehr gut in	unlöslich in	nicht gut löslich in
Methanol	Hexan	Wasser
Äthanol	Kohlenwasser-	
Butanol	stoffen	
Aceton		
Chloroform		
Methylenchlorat		
gut in		
verd. Säuren		

Bei 25° C und pH 9 tritt in einer 5%-igen wässrigen Oleandomycinlösung innerhalb von 3 Wochen ein 50%-iger Aktivitätsabfall auf.

- A 3.) Als Futteradditiv wird verwendet: Oleandomycin-Adsorbat. Das reine Oleandomycin ist in den üblichen Futtermittelmischungen nicht stabil. Es wird daher mit einem Schwefelharz aus polymerisierten Polyestern gemischt, welches das Antibiotikum adsorbiert und erst im Verdauungskanal der Tiere wieder eluiert. Dieses Harz ist auf seine Unschädlichkeit auch dem Menschen gegenüber gründlichst in den USA geprüft und sein Gebrauch von der F.D.A. genehmigt worden. Das im Verdauungstrakt wieder "frei"

gewordene Harz adsorbiert Nahrungsstoffe im Darm (bzw. Magen) nachweislich nicht (Ferrando).

Das sonst weiße Oleandomycinpulver erscheint im Harzgemisch als ein feines, leicht gefärbtes Pulver, das <10 ppm Schwermetalle und <2,5 ppm durch Wasser extrahierbare Stoffe enthält.

Das Oleandomycin-Adsorbat hat in der Regel einen mikrobiologischen Titer von 300 - 500 mcg/mg (Normgehalt 360 - 400 mcg/mg).

Nach Lagerung in mehligen Futtermitteln bei 30° C sind nach 30 Tagen noch 84% (74-99) der ursprünglichen Aktivität vorhanden, nach der gleichen Lagerung in körnigem Futtermittel noch 80 % (71-93); nach 60 Tagen sind unter den gleichen Bedingungen (mehlige Futtermittel) noch 80% (70-98) bzw. (in körnigem Futtermittel) noch 71 % (63-83) der Aktivität nachweisbar.

Zur Einmischung in Tierfutter gelangen verschiedene Vormischungen unter Verwendung folgender Substanzen (je nach Art des betreffenden Futtermittels):

Kaolin
 Bolus alba
 Ca-Phosphate
 gemahlene Kreide
 Austernschalen
 gemahlene Sojaölkuchen
 Laktose
 Trockenmilcheiweiß

Die Wirkstoffaktivität der Vormischungen variiert zwischen 2 - 250 g/kg .

A 4.) Keine Angaben vorliegend

A 5.)a Das Wirkungsspektrum des Oleandomycins umfasst im wesentlichen grampositive Bakterien, insbesondere grampositive

Kokken. Das Aktivitätsspektrum in vitro ist folgendes: (MIC in mcg/ml) Grampositive Kokken:

Micrococcus pyog. var. aur. Stamm 209	MIC	< 0.19
Micrococcus pyog. var. aur. Stamm 5		0.19
Micrococcus pyog. var. aur. Stamm 210		0.78
Micrococcus pyog. var. albus Stamm 3		0.78
Diplococcus pneumoniae Stamm ATCC 1		< 0.19
Streptococcus pyogenes Stamm ATCC 8668		< 0.19

Grampositive Stäbchen:

Listeria monocytogenes	MIC	0.78
Erysipelothrix rhusiopathiae		< 0.19
Erysipelothrix rhusiopathiae Stamm G ₃		< 0.19
Erysipelothrix rhusiopathiae Stamm E ₁		0.39
Erysipelothrix rhusiopathiae Stamm G ₂		0.39

Gramnegative Stäbchen:

Haemophilus influenzae		< 0.19
------------------------	--	--------

Sporenbildner:

Bacillus subtilis Stamm 219		0.39
Bacillus anthracis		0.78

Über die Resistenzverhältnisse werden keine Untersuchungen vorgelegt. Nach Walter et al. (1965) sind die Verhältnisse mit denen des Erythromycins vergleichbar. Es besteht eine partielle bis vollständige Kreuzresistenz gegenüber den anderen Macroliden sowie teilweise gegen Lincomycin.

Price und Zolli jr. (1959) führten Untersuchungen über die intestinale Mikroflora beim Huhn durch (s. Tab. 54a) und erreichten bei einer Dosis von 4 ppm nach 5 Wochen keine signifikante Änderung. Nach 9 Wochen zeigte sich eine schwach signifikante Erhöhung der Coliformenzahlen gegenüber den Kontrollen.

Tab. 54a

	5 semaines			9 semaines		
	O	Oleando 4 g/T	Peni 4 g/T	O	Oleando 4 g/T	Peni 4 g/T
						Oleando 2 g + Peni 2 g/T
COLIFORMES						
a) REM	6,10	5,85	6,27	6,35	6,59 *	6,21
b) VRB	6,84	6,01	6,65	6,47	6,79 *	6,49
PROTEUS	2,17	2,61	2,33	2,39	2,18	2,20
MICROCOQUES	4,60	4,59	3,92	6,01	5,81	6,13
BAC-LACTIQUES	5,04	5,18	5,82	5,31	5,53	5,53
ENTEROCOQUES	6,78	6,26	6,67	6,32	6,50	6,43
LEVURES	2,63	2,07	2,16	2,15	2,39	2,10
CHAMPIGNONS	2,42	2,45	2,40	3,85	4,06	4,02
AEROB. TOT.	7,63	7,48	7,80	6,97	6,96	7,15
ANAEROB. TOT.	7,69	7,30	7,51	7,18	7,29	7,19
CLOSTRIDIÉS.	-	-	-	4,35	4,81	4,53

* - supérieur à 0 à un niveau significatif ($P = 0,05$).

TABLEAU I - INFLUENCE des ANTIBIOTIQUES sur la population microbienne de l'intestin, moyenne des différentes portions (Nombres en log.).

- A 5)b Bilanzuntersuchungen sowie Arbeiten über Resorption, Verteilung und Elimination liegen im Dossier nicht vor.

Nach 10 Wochen langer Applikation von 10 ppm Oleandomycin an Hühner (Chas. Pfizer u. Co., 1958) (5-fach empfohlene nutritive Dosis) waren in den untersuchten Organen (Niere, Leber, Herz, Muskel, Fett, Haut und Muskelmagen) keine Oleandomycin-Rückstände nachweisbar.

Nach Zufütterung ab 11. Lebenswoche von 500 ppm Oleandomycin, 1, 3 und 4 Wochen lang, konnten Rückstände in Leber und Niere nachgewiesen werden:

Tab.55

	Leber	Niere
nach 1 Woche	10,76 mcg/g	2,52 mcg/g
nach 3 Wochen	8,39 mcg/g	1,30 mcg/g
nach 4 Wochen	5,37 mcg/g	1,83 mcg/g (= die Hälfte der Tiere; der Rest mit <0,5 mcg/g als negativ zu betrachten).

Nach Fütterungsversuchen über 70 Tage mit Zusatz von 2 ppm Oleandomycin + 200 ppm OTC an Hühner (poulets), (Chas. Pfizer u. Co., 1961) sowie 112 - 140 Tage langem Zusatz der gleichen Dosis an Puten (Chas. Pfizer u. Co., 201.1 N^o4 - keine Jahreszahl angegeben) konnte keine Oleandomycin-Aktivität in Muskel, Haut, Herz, Leber, Niere, Muskelmagen und Serum nachgewiesen werden.

120 Tage lang, ca. vom Absetzen bis zum Verkaufsalter, erhielten Mastschweine 5 ppm bzw. 10 ppm Oleandomycin zugefüttert (Chas. Pfizer u. Co., 1959). Schlachtung: (6 Stunden nach Absetzen des Antibiotikums) In Leber,

Niere, Zunge, Fett, Muskel und Haut war keine Oleandomycin-Aktivität nachweisbar.

In einem weiteren Versuch (Pfizer) erhielten Mast-schweine (Absatzferkel) mit dem Grundfutter (Mais, Soja, CaO , 8 %) 12 Wochen lang 2 ppm Ol. + 8 ppm OTC. - keine AB-zusatzfreie Zeit vor der Schlachtung - . In Muskel, Herz, Fett, Niere, Leber, Zunge und Haut war kein Antibiotikumrückstand nachweisbar.

12 Absatzferkel von $\varnothing$ 20 kg Gewicht erhielten ein Grundfutter aus Mais, Soja, Magermilchpulver, Luzerne und Fischmehl mit ^{einem} Proteingehalt von 18,7 % bis 27 kg KG, ^{von} 14,3 % bis 56 kg KG und dann 12,34 % bis 100 kg KG.

Es wurden Dosierungen von 10 ppm, 50 ppm bzw. 100 ppm Oleandomycin dem Grundfutter zugesetzt, bis zum Tag der Schlachtung.

Es konnten keine Oleandomycin Rückstände in den Geweben (s.o.) nachgewiesen werden.

An Rinder wurde Oleandomycin in Kombination mit Di-äthylstilböstrolgaben in folgenden Dosierungen verabreicht: (Chas. Pfizer u. Co., 1963/64).

16 ♂ und ♀ Tiere - 40 mg Oleandomycin und 10 mg Diäth./Tier/Tag

= 8 Rinder (leichtere Rasse), Fütterung ad libit., 95 Tage lang; $\varnothing$ Gewicht 200 - 347,65 kg

u. 8 Rinder (schwere Rasse), Fütterg. 102 Tage lang; $\varnothing$ Gewicht 350 - 540,45 kg

Schlachtung erfolgte am 2. Tag nach Absetzen des Futtermittelzusatzes. → Keine Geweberückstände.

Rückstandsuntersuchungen an Fischen wurden von Bank, O. (1966) und Tiews, J. durchgeführt:

Karpfen mit Ø Anfangsgewicht von 320 g wurden 14 Wochen lang mit OTC bzw. OTC und Oleandomycin 5 mal pro Woche zugefüttert.

Dosis:	I	200 ppm OTC
	II	160 ppm OTC + 40 ppm Oleandomycin
	III	80 ppm OTC + 20 ppm Oleandomycin
	IV	5 mg OTC als einmalige Injektion/Tier
	V	Kontrollgruppe o. AB.

Die Tiere der Gruppe I - III wurden 1 Tag nach Absetzen des Antibiotikumzusatzes geschlachtet, die Tiere von Gruppe IV erst nach 3 bzw. 75 Tagen.

Ergebnis: Die OTC-Rückstandswerte lagen alle unter 0,5 mcg/g Muskelfleisch, die Oleandomycin-Rückstände unter 0,1 mcg/g Muskel

In der Bundesforschungsanstalt für Fischerei in Hamburg und in der Landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt in Kiel wurden 100 Karpfen mit Ø Anfangsgewicht von 180 g bei 21 - 22,5 cm Körperlänge 7 Wochen mit Antibiotika (per os u. per inj.) behandelt (1966). Die Tiere hatten am Schlachttag ein durchschnittliches Endgewicht von 250 - 270 g sowie eine Körperlänge von 23 - 25,5 cm erreicht.

Dosierung:	I	Kontrolle
	II	200 ppm OTC
	III	160 ppm OTC + 40 ppm Oleandomycin
	IV	80 ppm OTC + 20 ppm Oleandomycin
	V	2 mg OTC/Tier als 1-malige Injektion

Schlachtung sofort (I - IV) bzw. 7 Tage nach Absetzen
des AB. (V). → Keine Rückstände im Muskel (OTC < 0,02 mcg/g
OL < 0,03 mcg/g

A 5/c Pharmakologische Untersuchungen nach den klassischen Methoden sind nicht vorgelegt.

A 5/d Nach Sorensen et al. (1957) gibt es unterschiedliche Aussagen über die akute Toxizität des Oleandomycins bei der Maus. Zwei (nicht namentlich angegebene) Autoren geben folgende LD_{50} -Werte nach i.v. Oleandomycin-Gabe an: (Tab. 56)

i.v.	Maus	und	$LD_{50} = 376 \text{ mg/kg KG}$
			$LD_{50} = 550 \text{ mg/kg KG}$

i.v.	Ratte	$LD_{50} = 480 \pm 9,2 \text{ mg/kg KG}$
------	-------	--

Nach P'An et al. (1958) wird Triacetyl-Oleandomycin besser resorbiert als Oleandomycin-Base; bei gleichen Dosen erzeugt ersteres höhere Blut- und Harnspiegel. Nach i.v. Applikation liegen die LD_{50} -Werte des Triacetyl-Oleandomycins wesentlich niedriger:

i.v.	Maus	$LD_{50} = 198 (168 - 233) \text{ mg/kg KG}$
------	------	--

i.v.	Ratte	$LD_{50} = 117 (105 - 130) \text{ mg/kg KG}$
------	-------	--

Nach peroralen Gaben ist die Toxizität sehr schwach, denn bei beiden Tierarten treten bis zu 5 000 mg/kg KG keine Todesfälle auf.

Subakute bis chronische Toxizität:

Sorensen et al. (1957) gibt für die perorale Applikation folgende Ergebnisse an: (Tab. 57)

per os	Ratte	641 mg/kg KG (als Oleandomycin-Phosphat zu 1% in der Ration enthalten)
26 Wochen lang		werden ohne Todesfälle toleriert, jedoch erfolgt eine Verminderung der Wachstumsrate um 27%
per os	Hund	2 mal täglich 150 mg/kg KG (in Gelatine-kapseln) an 5 Tagen/Woche
		über Zeitraum von 200 Tagen erbrachten keine Anomalien

→

Tab. 57 (Forts.)

(Biopsie, Leber- und Nierenbilanzen, biologische Prüfung von Blut und Harn) und keine anormale Wirkung auf die Gewichtszunahme.

per os	Affe (Rhesus)	bis zu 300 mg/kg an 5 Tagen in der Woche über einen Zeitraum von 200 Tagen (28 1/2 Wochen) erbrachten keine Anomalien (Biopsie der Leber, Niere und des Knochenmarks, chemische Prüfung von Blut und Harn, 4 Wochen vor und nach Versuchs-ende) und keine anormale Wirkung auf die Gewichtszunahme.
--------	---------------	---

P'An et al. (1958) gibt hinsichtlich der chronischen Toxizität folgende Werte an:

per os	Ratte	500 mg/kg/Tag, 42 Wochen lang, provozierten keine Todesfälle, nur eine Verringerung der Wachstumsrate. 500 und 250 mg/kg/Tag bewirkten eine - allerdings reversible - Lebervergrößerung und Leberverfettung. (Biopsie)
per os	Affe	100 - 300 mg/kg/Tag, 27 Wochen lang, wurden gut toleriert (wie bei Sorensen et al., 1957). Bei 200 oder 300 mg/kg/Tag wurde nach 8 Wochen eine schwache reversible Leberverfettung beobachtet. (Biopsie)

1 - 2 Wochen nach Absetzen der Oleandomycin-Zufütterung war bei beiden Tierarten die Leber wieder normal.

Tab. 57 (Forts.)

per os	Hund	50 - 1000 mg/kg/Tag, 42 Wochen lang, kein Leberschaden, nichts Anormales; das Auftreten von Erbrechen nach Dosen von >250 mg/kg/Tag wurde durch 2-malige Verabreichung der Tagesdosen reduziert.
--------	------	--

Zur Ermittlung der Dosis non effektiva wurden verschiedene Versuche durchgeführt (Oleandomycin - Dossier G-1).

Hühner zeigten nach mehrere Wochen langer Zufütterung von 1000 ppm Oleandomycin keine anormalen Reaktionen.

Schweine erhielten 100 ppm Oleandomycin, täglich, (wie lange?) und zeigten keine Anomalien.

Hunde vertrugen die 9 Wochen dauernde tägliche Gabe von 300 mg/kg KG ohne toxische Reaktionen und ohne Gewichtsverlust.

Ratten erhielten 6 Wochen lang ein Futter, das zu 0,25% Oleandomycin enthielt und zeigten keine Anomalien; mit 0,5 oder 1 %-igem Oleandomycingehalt im Futter verringerten sich die Gewichtszunahmen geringgradig.

Mäuse erhielten täglich in 1-maliger Applikation: (Tab. 58)

200 mg/kg KG	keine tox. Reaktionen
300 mg/kg KG	leichte tox. Anzeichen
4 000 mg/kg KG	starke tox. Reaktionen.

Affen wurde 50 Tage lang oral verabreicht: (Tab. 59)

200 mg/kg KG	keine tox. Reaktionen
300 mg/kg KG	leichte Verminderung der Leukozyten und Erythrozyten im zirkulierenden Blut, Knochenmark (Sektion) jedoch normal.

Es fehlen Langzeitversuche mit Aussagemöglichkeiten über eine eventuelle teratogene bzw. cancerogene Wirkung.

In den Dokumenten von Pfizer (27.1.1967) werden als unerwünschte Sekundärreaktionen nach Anwendung des Oleandomycins (9 Jahre, mehr als 7,8 Mill. Rp.i.USA) folgende Erkrankungen erwähnt:

- 11 mal anaphylaktische Reaktionen (seit 1958)
- 17 mal allergische Reaktionen
- 16 mal Ikterus
- 11 mal Fälle verschiedener Intoleranzen:
 - 8 mal Leberreaktionen ohne Ikterus
 - 2 mal Stomatiden
 - 1 mal Diarrhoe

Speziell dermatologische Beobachtungen wurden während dieser 9 Jahre an 3 300 Patienten mit verschiedenen Hypersensibilitäten notiert: 0,4 % der Patienten hatten allergische Reaktionen nach Oleandomycinbehandlung. (Das wären 13,2 Personen in 9 Jahren !)

Nach Grater (1962) zeigt Oleandomycin-Triacetyl die schwächste Nebenwirkung unter den Oleandomycin-Derivaten (0,4 % = Index):

Von 1000 Patienten: 2 mit papulösem Ekzem

1 mit Urtikaria,

Zum Vergleich 1 mit serologischer Erkrankung

beträgt die Allergierate bei anderen Therapeutica:

Penicillin:	12,2 %
Sulfonamide:	5,6 %
Aspirin:	2,8 %
andere Medikamente:	7,7 %

Von 79 Patienten, die 6 Monate lang Triacetyl-Oleandomycin in prophylaktischen Dosen erhielten, reagierte ein Patient allergisch.

A 5.) Untersuchungen zur Kompatibilität mit Futterinhalts-
e u. f stoffen und Therapeutica liegen nicht vor. Über die
Abbaufähigkeit in der Umwelt wird nichts ausgesagt.

B Fütterung: Oleandomycin - Broiler

Insgesamt werden 152 Versuche mit Broilern vorgelegt, davon sind 123 nur in Listenform bezüglich der Gewichtszunahmen und der Futterverwertungen zusammengefaßt, jedoch ohne nähere Angaben zur Versuchsanstellung und zum Versuchsablauf.

Bei den ausführlicher beschriebenen Untersuchungen fehlen mehrfach Aussagen über die Haltungsform, das Alter bei Versuchsbeginn und das verwendete Futter. Ebenso fehlt vielfach die statistische Auswertung.

Aus den Ergebnissen ist ablesbar, daß es sich teilweise nicht um Normalaufzuchten handelte, da die Gewichte der Kontrollgruppen unter der Norm (199 g nach 4 Wochen) liegen oder die Testgruppen so hohe Verbesserungen aufweisen, daß besondere Umweltbedingungen anzunehmen sind.

Bei 2 Untersuchungen sollte eine verbesserte Widerstandskraft der ^{mit}Oleandomycin gefütterten Küken gegen Stressoren nachgewiesen werden. Die gewählten Versuchsanstellungen sind für diesen Zweck fragwürdig.

Bei 2 Untersuchungen fehlen die 0 - Kontrollen, bei einer weiteren erkrankten die Küken an Chronic Respiratoric Disease.

7 der aufgeführten Broiler-Versuche sind auf Grund der beschriebenen Versuchsanordnung und des Versuchsablaufes als vergleichbar anzusehen. (Beispiele siehe Tabelle 60)

Es läßt sich eine Gewichtsverbesserung um etwa 4 - 6 % und eine Verbesserung der Futterverwertung um 4 % bei einer nutritiven Dosis von 2 - 4 ppm absichern.

Legehennen

Es liegen 3 Arbeiten vor. Dabei wiesen die Ergebnisse einer Untersuchung auf eine Störung im ersten Legejahr hin, da im 2. Legejahr die Legeleistung höher als im 1. Jahr ist. Einzelheiten über den Versuchsablauf fehlen.

Auch beim 2. Experiment liegt die Legeleistung wesentlich unter der Norm und die Mortalitätsrate mit 16,3 - 27,5 % deutlich über der Norm.

Der 3. Versuch ist in Tabelle 61 aufgeführt. Das niedrige Eigewicht ist mit Sicherheit von einer Oleandomycin-Wirkung unabhängig.

Puten

10 Putenversuche sind im Dossier tabellarisch zusammengefaßt mit so unvollständigen Angaben, daß eine echte Beurteilung der Ergebnisse nicht möglich ist. Verbesserungen der Gewichtszunahme von 46 - 81 % nach 2 Versuchs-Wochen und Gaben von 30 ppm Oleandomycin weisen auf negative Umweltfaktoren hin, möglicherweise auf klinisch latente Infektionen mit *Mykoplasma gallisepticum* oder anderen. Aus den Ergebnissen nach Dosierung von 1 - 10 ppm ist zwischen der 1. und 4. Woche die Hauptwirkung zu erkennen, die mit zunehmendem Alter langsam abklingt und bei 5 - 7 % Gewichtsverbesserung liegt.

Der einzige Entenversuch ist wegen fehlender O - Kontrolle und mangelnden Angaben über Versuchsdetails nicht auswertbar.

Schwein

Über die Wirkung bei Ferkeln ist nur eine Ergebnisliste mit Dosisangaben von 23 Versuchen vorhanden. Aus der Aufstellung sind Versuchsdauer, Futterart, Haltungsformen und statistische Auswertung nicht ersichtlich.

Zusätzlich ist ein Versuch mit Saugferkeln aufgeführt, die jedoch das Kombinationspräparat "Taomycin" (OTC: Oleandomycin = 4:1) erhielten (siehe Tabelle 62).

Von den insgesamt 38 Mastschweineversuchen des Dossiers ist nur 1 mit vollständig aufgeführten Versuchsdaten vorhanden, in dem ebenfalls "Taomycin" eingesetzt wird (siehe Tabelle 62). Bei 6 Versuchen fehlt in je 2 Fällen entweder die Tierzahl oder die Versuchsdauer; in 4 Fällen sind keine Angaben über Fütterung, Haltung und Alter der Tiere gemacht worden. Die Tierzahlen sind mit 32 pro Gruppe bzw. 25 pro Gruppe bei 2 Arbeiten ausreichend, während in 4 Experimenten nur zwischen 7 und 15 pro Gruppe benutzt werden, was nur bei statistischer Auswertung überhaupt zu Anhaltspunkten über nicht zufallsbedingte Ergebnisse führen kann: diese fehlen.

Von der Herstellerfirma wurden 30 Schweinemastversuche durchgeführt, welche zusammengefaßt tabellarisch wiedergegeben sind (nähere Versuchsdetails fehlen). Von diesen sind jeweils die Durchschnittsergebnisse der Gruppe mit gleicher Dosierung aufgeführt. Letztere sind in anschließender Tabelle wiedergegeben: (Tab. 64)

Dosis (ppm)	Antibio- tikum	Anzahl d. Vers.	%uale Verbesserungen geg. Kontrollen	
			KG-Zunahme	Futtermverwertung
2	Oleando- mycin	9	+ 2,7 %	+ 0,6 %
5		6	+ 3,7 %	+ 5,0 %
10		15	+ 4,9 %	+ 2,2 %

Rinder:

Im Dossier sind 18 Rindermastversuche aufgeführt, 2 davon sind vollständig auswertbar (Beispiele siehe Tabelle 65). Die übrigen Versuche sind kaum vergleichbar. In 1 Fall weisen die Kontrolltiere bessere Ergebnisse auf als die Versuchstiere. Bei einem 2. Versuch sind nach 40 Tagen Versuchs-

dauer (ohne Angabe der Rasse, des Alters und des Gewichtes bei Versuchsbeginn) keine Unterschiede zu den Kontrolltieren erkennbar.

Die restlichen 13 Versuche sind tabellarisch zusammengefaßt, sie haben lediglich die Freilandhaltung und die Dosierung gemeinsam. Die Differenzen in der Futterverwertung zwischen Test- und Kontrollgruppen, die von -6,6% bis + 21,7% variieren, weisen auf sehr unterschiedliches Tiermaterial und eine unsichere Wirkung hin.

Kälber

Von den insgesamt 4 Versuchen mit Kälbern zeigen 2 in den Kontrollgruppen unter der Norm liegende tägliche Gewichtszunahmen (Beispiel siehe Tabelle 66).

Bei den beiden übrigen wird einmal nur mit 4 Tieren pro Gruppe gearbeitet ("Taomyxin") und in 2 Versuchen handelt es sich nicht um eine Normalaufzucht, da bei 63 Versuchstagen 50,6% und 65,1% Durchfalltage ermittelt wurden.

Lämmer

Es liegen tabellarisch zusammengefaßte Ergebnisse über 5 Versuche mit Lämmern vor. Die Resultate sind schwer vergleichbar, da die Versuchsdauer bis zu 4 Wochen differiert, Altersangaben fehlen, die Haltungsform unbekannt ist, die Tierzahl pro Gruppe nicht angegeben ist und eine statistische Auswertung fehlt.

Die stark unterschiedlichen durchschnittlichen täglichen Gewichtszunahmen weisen auf genetisch wenig homogenes Tiermaterial hin.

Tierart: Broiler (1. u. 2. White Rock; 3. Cornish x Sussex)

Tab. 60

Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen und Allgemein-Daten
Zahl/Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfsgs-alter u.-KG	Dosis (ppm)	Futterart	Halbtg. Beob.-zeit	
1.) 364	-	1 Tag	1)*	handelsübliches Kükenaufzucht-futter (dänisch) 23,75 % Roh-Prot. 1920 Cal prod.E/kg	- 9 Wo	K (364 Tiere) KG: 1157 g FV: 2,68
364			2)*			
364			4)*			
2.) 337	-	1 Tag	1 (K)	"	- 9 Wo	K (keine Null-Kontrolle vorhanden) KG: 1173 g FV: 2,70
337			2)*			
337			8 OTC + 2 Oleand.			
337			6 OTC + 4 Oleand.			
3.) 25 x 2 ♂	♂	-	1)*	handelsübliches Kükenaufzucht-futter (50 % Mais); prod.E: 2043 Cal/kg	- 9 Wo	K (gleiche Gruppen-einteilung; ohne Oleandomycin) KG: 1414,9 g FV: 2,65
25 x 2 ♀	♀		2)*			
25 x 2 ♂	♂					
25 x 2 ♀	♀					
25 x 2 ♂	♂					
25 x 2 ♀	♀					

Nur nach der 3. Fütterungswoche wurden statistisch hochsignifikante Unterschiede zu den Kontrollen festgestellt; nach 9 Wo keine Signifikanz mehr.

(- = keine Angaben vorliegend) ;)* Oleandomycin

Nur nach der 3. Fütterungswoche wurden statistisch hochsignifikante Unterschiede zu den Kontrollen festgestellt; nach 9 Wo keine Signifikanz mehr.

(- = keine Angaben vorliegend;)* Oleandomycin

Tierart: Legehennen

Tab. 61

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Ergebnisse (Wirkung)			
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Alter zu Versuchs- beginn	Dosis (ppm))*	Futterart	Haltung	Beob.- zeit	Eier %	Futter- verwertg. (kg/12 Eier)	Gewicht- zunahme (g)	Ø Eigewicht (g)
40 Tiere	165 Tage	-(K)	handelsübl.	-	-	72,4	1,95	70	55,4
40 Tiere		5	Legehennen- futter mit 14,7 % Protein	(Aufstal- lung mit 140 Tagen)		73,2	1,86	94	55,1
40 Tiere		-(K)	gleiches Grund- -futter wie zu-			72,9	1,91	60	54,5
40 Tiere		5	vor, aber mit 16,7 % Protein			75,3	1,88	46	54,9

)* Oleandomycin

Tierart: Schwein

Tab. 62

Tiermaterial		Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen und Allgemein-Daten
Zahl/Gruppe	Gschl.	Anf.-alter u. -KG	Dosis (mg/Tier u. Wo.)	Verteilg. der Dosis in der Wo	Futterart und Haltungsforn	Beob.-zeit	
57 Ferkel aus 6 Würfen (26 K- u. 31 Testtiere)	-	1 Wo 2 Wo 3 Wo 4 Wo 5 Wo 6 Wo	0 ^x 30 60 90 120 150	3 x 10 3 x 20 3 x 30 3 x 40 3 x 50	Muttermilch und Zusatzfutter; Antibiotikum: "Taomycin" (8 g OTC und 2 g Oleandomycin) AB-Gaben 3x in der Woche extra in Einzelgaben verabreicht	42 Tage	K: 217 g (ø tägl. Gew.-zunahme)
Ferkel (Large White, Landrace, Kreuzg. Large Black)	-	20 kg	- (K) 10 OTC 2,5 Oleand. 10 OTC + 2,5 Oleand.	Gruppe I II III IV	Versuche auf 7 Bauernhöfen durchgeführt; (April 1960-Mai 1961) Fütterung semi ad libit. Ferkelstarter- u. Schweine-Endmast-Futter je Mastabschnitt; Mastabschnitt A: 20-70 kg B: 70-125 kg C: 20-125 kg	bis zu ca. 125 kg KG	K: (ø tägl. Gew.-zunahme) A 680 g B 770 g C 720 g FV: A 3,22 B 4,69 C 3,98
10-15 Tiere/Gruppe/Hof							

Im 1. Mastabschnitt (A) bestanden bei allen Testgruppen statistisch hochsignifikante Unterschiede zu den Kontrollen: $P = 0,001$; in (B) wurden statist. signifikante Unterschiede ($P=0,05$) nur in Gr. II festgestellt. Betrachtung der Gemt-Mastzeit: Gr. II u. IV: $P=0,001$; Gr. III: $P=0,01$. Bei Bewertung der Fleischuntersuchg. (Fleischleistung, Magerfleisch in % d. Schlachtgewichtes u. %-satz mageren Fleisches zu Fett) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

)^x Oleandomycin + OTC im Verhältnis 1:4

Zusammenfassende Darstellung von 23 Ferkel-Versuchen, die in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden:

Tab. 63

Oleandomycin - Dosis (ppm)	Anzahl der Versuche	%uale Verbesserung geg. Kontr.	
		Gewicht	Futtermverwertung
2,5	4	+ 7,4 %	+ 7,7 %
5,0	5	+ 3,2 %	+ 5,4 %
10,0	6	+ 13,0 %	+ 7,3 %
20,0	2	+ 14,7 %	+ 11,1 %
25,0	1	+ 12,3 %	+ 5,1 %
40,0	1	+ 11,4 %	+ 2,0 %
50,0	3	+ 8,8 %	- 2,2 %
80,0	1	+ 25,9 %	+ 6,0 %
Durchschnitt (2,5-80,0)		+ 12,1 %	+ 5,3 %

Tab. 65

Tierart: Rinder

Tiermaterial			Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgemein- Daten
Zahl/ Gruppe	Gschl.	Anfgs.- alter u. -KG	Dosis (mg/Tier u. Tag)	Futterart	Haltungsform	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirks. -zeit	Futter- verwer- tung	
96 Test- 95 K - Tiere	-	375,5 kg	30	Maissilage, Oleandomycin in Lein- samenöl- kuchen	-	123 Tage	+ 7,9 %	-	+ 8,8 %	K (tägl. Gew.- zunahmen) 1020 g FV: 9,60
32 Tiere insg.	♂	345 kg	-(K) 15 30 60	Oleandomycin in Protein- gemisch	-	176 Tage	+ 7,1 % + 4,9 % + 7,1 %	-	+ 7,4 % + 3,2 % + 11,7 %	K: 1115 g FV: 10,12

(- = keine Angaben vorliegend) ;) * Oleandomycin

Tierart: Kälber

Ta.b. 66

Tiermaterial		Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allge- mein-Daten
Zahl/ Gruppe	Gschl. Anf.- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob. -zeit	Gewicht	Haupt- wirks. zeit	
8	♂	2 Tage	Milchaustauscher (27 % Roh-Protein) u. Starterfutter, 15 % Roh-Protein, 20 Oleand. nach 8 Tagen Luzerne ad libit. 20 Oleand.	Einzel- fütterg. u. -haltg. " "	84 Tage		bis zur 12. Wo	K (tägliche Gew.-zunahmen) -6. Wo: 505 g -12. Wo: 690 g (extrem niedri- ge Werte) Durchfall- Erkrankungen: Ø Index 0,56 (ziemlich gleichmäßig über alle Grup- pen verteilt) K (tägl. Gewichts- zunahmen) 580 g (sehr geringe Zunahme) FV: 4,3
8	♀	46 kg			(insg.)			
8	♂	50 OTC			6. Wo	+ 2		
8	♀	20 Oleand.			12. Wo	+ 3,6		
8	♂	50 OTC			6. Wo	+ 6		
8	♀	20 Oleand.			12. Wo	+ 4,3		
8	♂	50 OTC			6. Wo	+ 15		
8	♀	20 Oleand.			12. Wo	+ 11,8		
8	♀	26 Tage	Während der ersten 14 Tage : 3 kg Vollmilch in 2 Tränken; Starterfutter Luzerne nach 1 Woche	Gruppen- fütterung u. -haltung	69 Tage	(K)		
8	♀	57 kg						
8	♀	50 OTC				+ 21		
8	♀	20 Oleand.				+ 11		
8	♀	50 OTC						
8	♀	20 Oleand.				+ 41		
8	♀	50 OTC						
8	♀	20 Oleand.						

Nach Vergleich dieser beiden Versuche scheint die Einzelfütterung u. -haltung sich besser auf die Tiere auszuwirken als die Gruppenhaltung.

C Die Hersteller legen keine Dokumente vor, aus welchen eine homogene Einmischbarkeit hervorgeht.

D 1.) Bei 930 Patienten wurden während der 5 - 7 Tage langen prophylaktischen Oleandomycin-Behandlung Leberteste durchgeführt. In einem weiteren Fall erhielten 70 Patienten (mit Bronchialasthma neben wiederholt auftretenden Infektionen des Respirationstraktes) 6 Monate lang täglich 2 mal 250 mg Oleandomycin. Monatlich bis zu 2 Monate nach Versuchsende wurden Leber- und Blutstatus festgestellt.

Ergebnis: Soweit ein Leberstatus vor der Behandlung anormal war, wurde er bei fortgesetzter Behandlung mit Triacetyl-Oleandomycin annähernd wieder normal. Erythrozyten-, Hämoglobin-, Hämatokritwerte sowie das leukozytäre Blutbild zeigten keine anormalen Abweichungen. Meistens normalisierte sich ein zuvor abweichendes leukozytäres Blutbild während der Behandlung mit Triacetyl-Oleandomycin wieder. Die klinischen Besserungen der Respirationstrakt-Affekte gingen mit einer Senkung der Eosinophilenwerte einher, was für die indirekte Wirkung des Oleandomycins bei Asthma durch Eliminierung der ursächlichen bakteriellen Antigene spricht. Keine der Behandlungen mußte wegen auftretender toxischer Nebenwirkungen unterbrochen werden.

D 2.) Keine Unterlagen vorliegend

Diskussion

Die physikalischen und chemischen Charakteristika sind ausreichend dargestellt. Die biologischen Eigenschaften sind in der Darstellung ziemlich vernachlässigt. Das Resistenzproblem ist nicht angesprochen, es fehlen Details über Resorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination. Aus den vorgelegten Rückstandsuntersuchungen kann geschlossen werden, daß auch bei längerer Verabreichung nachweisbare Rückstände nicht auftreten. Die akute und subakute Toxizität ist bei mehreren Tierarten gut untersucht. Eine experimentelle Langzeit-Untersuchung, die über etwaige teratogene und cancerogene Eigenschaften Aussagen ermöglicht, liegt nicht vor. Oleandomycin hat eine allergene Komponente, die aber aufgrund der vorgelegten Literatur bei weitem nicht so bedeutungsvoll ist wie die der Penicilline. Untersuchungen zur Kompatibilität mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutica werden nicht mitgeteilt. Ebenso fehlen Angaben über die Abbaufähigkeit in der Umwelt. Die Zahl der Versuche, die eine nutritive Effektivität beweisen, ist umfassend, doch scheint der nutritive Effekt sehr umweltabhängig zu sein, insbesondere beim Wiederkäuer. Die Frage, ob eine homogene Futtereinemischung möglich ist, interessiert bei der Besonderheit der Präparation, jedoch liegen dazu keine Angaben vor.

Insgesamt handelt es sich um eine Substanz, mit der bei einer sehr geringen Dosis

beim Huhn von 2 - 4 ppm

beim Schwein von 5 - 10 ppm

beim Rind von 15 ppm (nicht genügend gesichert)

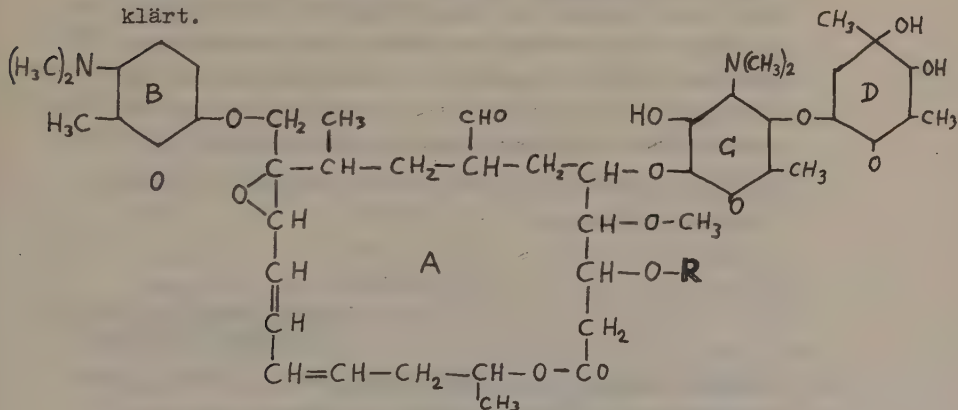
beim Lamm von - (keine Aussage zu machen)

ein guter nutritiver Effekt erzielt werden kann.

Der therapeutische Anwendungsbereich ist in Human- und Veterinärmedizin minimal. Im Einzelfall sind therapeutische Schwierigkeiten infolge der Kreuzresistenz mit den übrigen Macroliden nicht auszuschließen.

Spiramycin

- A 1.) Spiramycin ist ein Fermentationsprodukt von *Streptomyces ambofaciens*. (Pinnert-Sindico, 1954, Pinnert-Sindico et al., 1954/1955). Seiner Strukturformel nach gehört es zu den Makroliden (Paul et al, 1957, 1959, 1960 und 1965).
- A 2.) Die Spiramycinbase ist eine Mischung aus drei sehr ähnlichen Antibiotika, welche sich nur durch ein Radikal unterscheiden. Die Strukturformel ist geklärt.



- A Makrocyclischer Lacton-Anteil, aus 18 Ketten-
gliedern
B ein Aminozucker
C ein Aminozucker (Mycaminose)
D ein Methylzucker (Mycarose)

<u>Summenformeln</u>	<u>Radikal</u>	<u>Mol.-Gew.</u>
Spiramycin I $C_{45}H_{76}O_{15}N_2$	$-R = -H$	885,07
Spiramycin II $C_{47}H_{78}O_{16}N_2$	$-R = -C(=O)CH_3$	927,11
Spiramycin III $C_{48}H_{80}O_{16}N_2$	$-R = -C(=O)C_2H_5$	941,13

Prozentualer Anteil der drei Komponenten in der Spiramycin-Base:

I	63 ±	10 %;
II	24 ±	5 %;
III	13 ±	5 %.

Geringe Mengen an sogenanntem Neospiramycin I, II, III sind normalerweise auch in der Spiramycin-Base enthalten. Diesen Substanzen fehlt nur der Methylzucker (D = Mycarose) im Molekül.

Schließlich existieren in dem Gemisch noch Spuren von 6962 R.P. (I,II,III), die sich einmal durch einen Benzolring (= methyliert) an Stelle der Mycarose von den Spiramycinen I, II und III, sowie durch Ersatz des einen Aminozuckers (B) durch einen Methylzucker unterscheiden. (Die Radikale bleiben immer entsprechend die gleichen).

Die Elementaranalyse des Spiramycins ergibt folgende

Durchschnittswerte:	C	60,7 %
	H	9,0 %
	N	3,2 %
	O	27,1 % (Wert durch Differenzbildung erhalten)

Optische Aktivität der Spiramycin-Base in Methylalkohol-Lösung: $[\alpha]_D^{20} = -80^{\circ}$ (c=1% Methanol)

Absorption im UV-Licht: Maximum bei 231 nm

Absorptionsmaxima im IR-Licht (Spiramycin in Tetra-chlorkohlenstofflösung): 2968, 2930, 1735, 1453, 1375, 1162, 1122, 1085, 1070, 1055, 1017 und 995 cm^{-1} .

Das trockene Spiramycin ist ein hygroskopisches, geruchloses, bitteres Pulver von grünlich-gelber Farbe.

Schmelzpunkt: nicht angegeben

Spiramycin ist:

gut löslich	gering löslich	fast unlöslich
in organ. Lösungsmitteln, verdünnten Säuren	in Wasser	in Äthanol, Äther, Chloroform

Das Sulfatsalz ist in Wasser gut löslich, sowie in aliphatischen niederen Alkoholen wie Methanol, Äthanol und Butanol.

Durch Papierchromatographie können drei verschiedene Komponenten getrennt werden, und zwar durch "Gegenstromverteilung" mit Cyclohexan und einer wässrigen Lösung von Spiramycin in 1%-iger Na_2HPO_4 . Zwei dieser drei Komponenten gleichen sich in ihrer elementaren Zusammensetzung sowie bezüglich ihrer physikalischen, chemischen und bakteriologischen Eigenschaften.

Die Stabilität des Spiramycins gegenüber Säure ist besser als die des Erythromycins und etwas geringer als die des Oleandomycins: Bei $\text{pH}=2$ verliert Spiramycin 35 % seiner Aktivität nach 5 Stunden (Sous et al., 1958). Im stark alkalischen Bereich ($\text{pH } 8,7$) sind Spiramycin und Oleandomycin stabiler als Erythromycin.

- A 3.) Als Futterzusatz in der Tierernährung wird das Spiramycin in Form des Spiramycin-Embonat verwendet. (= Doppelumsetzung in wässriger Lösung zwischen Spiramycin-Phosphat (=wässrige Lösung von Spiramycin in H_3PO_4) und dem Dinatriumsalz der β -Methylen-Oxy-naphthoesäure). Der Niederschlag von Spiramycin-Embonat wird mit Wasser nachgewaschen und dann getrocknet.

Zum Nachweis der Stabilität von Spiramycinembonat in Mischung mit Futterkomponenten bzw. im Fertigfutter wurden von Delort-Laval et al. sowie Marten umfangreiche Untersuchungen vorgelegt.

Die handelsübliche Vormischung "Spiramix 20" (20 g Spiramycinembonat/kg) zeigt nach 15 Tagen bei 70° C sowie nach 2 Monaten bei 45° C bzw. 3 Monaten bei Raumtemperatur noch ca. 92 % der Ausgangsaktivität. Eine Charge wurde 4 Jahre unter normalen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen gelagert, ohne daß mehr als 18 % der Aktivität verloren gingen.

Die Stabilität des Spiramycinembonats in vitaminisierten Mineralstoffvormischungen bzw. in Eiweißkonzentraten zeigen Tabellen 67 und 68.

In Hühner- und Schweinealleinfuttern ist nach 3 - 6 Monaten Lagerung bei Raumtemperatur zwischen 61,5 und 100 % - im Durchschnitt 90 % - der Ausgangsaktivität nachweisbar. Bei der Pelletierung von Schweine- und Kälberfutter geht offensichtlich ein größerer Anteil des Antibioticums verloren (siehe Tabelle 69), so daß bei Pelletierung der Anfangsgehalt um ca. 10 % bei Schweine- und ca. 20 % bei Kälberfutter erhöht werden sollte. Die eigentliche Lagerbeständigkeit nach Pelletierung ist beim Kälberfutter mit der des Mehlfutters gleichzusetzen, während im pelletierten Schweinefutter auch diese nicht voll gewährleistet ist (siehe Tabelle 69).

Die Stabilität des Spiramycinembonates wird in Gegenwart von leicht verderblichen Futterkomponenten wie Schweineschmalz, Hefe oder Fischmehl nicht wesentlich beeinflusst (siehe Tabelle 70), so daß derzeit noch unklar ist, warum im pelletierten Schweinefutter ein ungünstiger Einfluß auf die Spiramycinestabilität auftritt.

Tabelle 67

Spiramycingehalt der vitaminisierten Mineralstoff-Vormischung
und Lagerstabilität bezogen auf Anfangsgehalt

(aus Dossier)

Vitaminisierte Mineralstoff- Vormischung für	Theoret. Gehalt (mg/kg)	Nachgewiesener Spiramycingehalt (mg/kg)								Stabi- li- tät (%)
		Bei Mor- stellung (mg/kg)	Nach 8 Tagen bei 70 °C (mg/kg)	Stabi- li- tät (%)	Nach 1 Monat bei 45 °C (mg/kg)	Stabi- li- tät (%)	Nach 3 Mon. bei T _R (mg/kg)	Stabi- li- tät (%)	Nach 6 Mon. bei T _R (mg/kg)	
1. Geflügel	500	494	323	65,4	382	77,3	531	100	-	-
2. Schweine	500	475	314	66	418	88	502	100	-	-
3. Schweine	666	678	415	61	525	78	-	-	626	92,3
4. Schweine	850	911	-	-	-	-	778**	95,9	722	89,0

* T_R = Raumtemperatur

** nach 4 Monaten bei Raumtemperatur

Tabelle 68
Spiramycingehalt und Lagerstabilität,
bezogen auf Anfangsgehalt

(aus Dossier)

Eiweiß- konzentrat	Theoret. Gehalt (mg/kg)	Nachgewiesener Spyramicingehalt								
		Anfangs- gehalt (mg/kg)	Nach 1 Monat bei 37 °C (mg/kg)	Stabi- li- tät (%)	Nach 1 Monat bei 45 °C (mg/kg)	Stabi- li- tät (%)	Nach 3 Mon. bei T _R (mg/kg)	Stabi- li- tät (%)	Nach 6 Mon. bei T _R (mg/kg)	Stabi- li- tät (%)
Nr. 1	20	19,36	16,2	81	11,4	57	16,45	85	-	-
Nr. 2	130	136,4	-	-	-	-	107**	78	111	81

* Raumtemperatur ** Bestimmung nach 4 Monaten Lagerung

Tabelle 69

(aus Dossier)

Versuche	Ergebnisse	Spiramycinbonat-Gehalt (mg/kg) und Lagerstabilität (%) bezogen auf Anfangsgehalt	
		Futtermittel mehlig	Futtermittel gepreßt
<u>Standardisiertes Schweinemastfutter</u>			
Anfangsgehalt*		17,5 (100 %)	15,3 (100 %)
Nach 4 Tagen bei 70 °C		13,5 (77 %)	7,5 (50 %)
Nach 8 Tagen bei 70 °C		12,5 (71 %)	4,3 (28 %)
Nach 1 Monat bei 45 °C		15,4 (88 %)	8,3 (54 %)
Nach 3 Monaten bei 45 °C		16,4 (93 %)	7,3 (47 %)
Nach 3 Monaten bei Raumtemp.*		15,3 (88 %)	11,8 (77 %)
Nach 6 Monaten bei Raumtemp.*		11,9 (68 %)	6,8 (44 %)
<u>Kälberfutter</u>			
Anfangsgehalt*		59,6 (100 %)	47,5 (100 %)
Nach 4 Tagen bei 70 °C		46,8 (78,5 %)	36,9 (77,7 %)
Nach 15 Tagen bei 70 °C		45,8 (76,8 %)	32,6 (68,6 %)
Nach 1 Monat bei 45 °C		49,0 (82,2 %)	38,3 (80,6 %)
Nach 6 Monaten bei 45 °C		40,1 (67,2 %)	32,4 (68,2 %)
Nach 6 Monaten bei Raumtemp.*		47,5 (79,6 %)	37,8 (79,5 %)

* Die Anfangsgehalte und die nach 3 und 6 Monaten bei Raumtemperatur gemessenen Gehalte beziehen sich auf die Futtertrockensubstanz, um dem Lagerungsverlust des medikierten Futters von ca. 10 % Rechnung zu tragen.

Tabelle 70

Ergebnisse Versuche	Gehalt an Spiramycinbonat (mg/kg) und Lagerstabilität (%) bezogen auf Anfangsgehalt			
	Futtermischungs- mit Schweineschmalz	Futtermischungs- mit Hefe	Futtermischungs- mit Fischmehl	
Anfangsgehalt*	46 (100 %)	54 (100 %)	55 (100 %)	
Nach 4 Tagen bei 70 °C.	42 (91 %)	46 (85 %)	47 (85 %)	
Nach 8 Tagen bei 70 °C.	33 (82 %)	42 (77 %)	43 (78 %)	
Nach 15 Tagen bei 70 °C.	33 (72 %)	43 (79 %)	43 (78 %)	

* Die Anfangsgehalte beziehen sich auf die Futtertrocken-
substanz, um dem Lagerverlust der 3 untersuchten Futter-
bestandteile Rechnung zu tragen, der nach 4 Tagen Lagerung
bei 70 °C für Hefe bei 14 %, für Fischmehl bei 10 % und
für Schweineschmalz bei 6 % liegt. Die nach Lagerung
bei 70 °C gemessenen Gehalte beziehen sich ebenfalls auf
die Futtertrockensubstanz.

(aus Dossier)

A 4) Nachweismethode in Futtermitteln oder anderen
"trüben Medien"

- 1.) Elektrophoretische Abtrennung des Antibioticums vom Futterextrakt im Agargel und anschließende mikrobiologische Bestimmung.
- 2.) Nachweis des Wachstums eines zugesetzten Keimes durch ein mit Wasser nicht mischbares Redox-Indikatorsystem. Die Empfindlichkeit der Methode entspricht der anderer mikrobiologischer Nachweismethoden.

Testkeim: Staphylokokkus.

Der Nachweis des Spiramycins in Organen erfolgt mikrobiologisch. Als Testkeim dient :

Bacillus subtilis ATCC 9341

Die untere Nachweisgrenze für folgende Gewebe liegt bei: (Brüggemann und Lösch, München)

Serum: 0,03 mcg/ml

Muskel : 0,01 mcg/g

Niere: 0,06 mcg/g

Leber: 0,1 mcg/g

Nach Jolles et al. (1967) liegt die Nachweisgrenze für Spiramycin in Organen bei: 0,01 - 0,02 mcg/g.

A 5)a Antibakterielles Wirkungsspektrum

Spiramycin ist besonders wirksam gegen gram-positive Bakterien und in geringem Grad auch gegen Mycobakterien und gram-negative Bakterien. Es ist deutlich wirksam gegen Rickettsien.

Pinnert-Sindico et al. (1954/55) haben das folgende antibakterielle Spektrum des Spiramycins aufgestellt:

Bakterien	Spiramycin (mcg/ml)
<i>Micrococcus pyog.var.aureus</i> 209 P	1,4
<i>Micrococcus pyog.var.aureus</i> strain Oxford	1,6
<i>Micrococcus pyog.var.aureus</i> B ₃ ⁺)	3,5
<i>Micrococcus pyog.var.aureus</i> 2700 ⁺⁺)	1,6
<i>Micrococcus pyog.var.aureus</i> Hb ⁺⁺⁺)	1,6
<i>Micrococcus pyog.var.aureus</i> Beaujon ⁺⁺⁺⁺)	1,6
<i>Gaffkya tetragena</i>	0,8
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0,8
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 9790	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1,35
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Dig. 7)	0,6

Bakterien	Spiramycin (mcg/ml)
Diplococcus pneumoniae (Til.)	0,2
Bacillus subtilis ATCC 6633	3
Neisseria catarrhalis	10
Corynebacterium pseudodiphthericum	3
Mycobacterium sp. ATCC 607	23
Klebsiella pneumoniae ATCC 9997	33
Proteus vulgaris	>1500
Aerobacter aerogenes ATCC 8308	31
Pseudomonas aeruginosa	>1500
+) Penicillin- und Streptomycinresistent	
++) Streptothricin-, Streptomycin- und Neomycinresistent	
+++) CTC- und OTC-resistent	
++++) CTC-, OTC-, Chloramphenicol-, Penicillin- und Streptomycin-resistent	

Das Spiramycin ist nach oraler und s.c. Applikation bei Peritonitiden durch Pneumokokken, Streptokokken und Staphylokokken bei der Maus antibakteriell wirksam. Es werden auch Penicillin und CTC-resistente Staphylokokkenstämme erfaßt.

Die Aktivität in vitro ist nur bedingt mit der Aktivität in vivo vergleichbar. Im Gegensatz zu den anderen Makroliden hat Spiramycin eine hohe Organaffinität und Bindungsfähigkeit (Rachenschleimhaut, Schleimhaut der oberen Atmungsorgane, Lungengewebe, Synovialis), sodaß die in vitro gemessenen Hemmkonzentrationen nur relative Anhaltspunkte für die Wirkung im Erfolgsorgan darstellen.

Der Typ der Resistenzbildung entspricht dem des

Erythromycins. Es besteht eine partielle Kreuzresistenz zwischen Spiramycin und den anderen Makroliden.

Gegenüber Mycoplasmen ist eine komplette Kreuzresistenz mit Tylosin vorhanden.

Nach Raibaund (1958) werden Lactobazillen im Schweinedarm nach Dauergabe von 20 ppm Spiramycin im Futter gegen Aureomycin resistent. Laut Dossier wurde ähnliches bei Staphylokokken und Streptokokken bisher im Darm nicht beobachtet, obwohl die Möglichkeit theoretisch nicht auszuschließen ist. Man muß ferner damit rechnen, daß diese Keime gegen Macrolide resistent werden.

- A 5)b Resorption nach oraler Applikation: (Pinnert-Sindico, 1954/1955)
(Spiramycin-Sulfat)

Dosis mg/kg KG	nach Zeit von:	Blutspiegel mcg/ml
200	1 Std.	14,7
	24 Std.	meßbar
100	1 Std.	4,4
	8 Std.	meßbar

Untersuchungen zur Bilanz: Verteilung im Organismus und Elimination werden nicht vorgelegt.

Benazet et al. (1960) führten Rückstandsuntersuchungen an Broilern durch:

- 1) Broiler erhielten 35 ppm Spiramycin 10 Tage lang peroral (Körpergewicht der Tiere $\varnothing$ 1,2 kg, Futterverbrauch $\varnothing$ 100 g/Tag)
- 2) Broiler erhielten 300 ppm Spiramycin 10 Tage lang peroral (Futtermittelverbrauch $\varnothing$ 120 g/Tag)
- 3) Eintagsküken erhielten 10 bzw. 20 ppm Spiramycin 11 Wochen lang dem Futter zugesetzt
- 4) Eintagsküken erhielten zunächst 11 Wochen lang täglich 20 ppm, anschließend 15 Tage lang 100 ppm Spiramycin zugefüttert.

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse wieder: (Tab. 71)

Tab. 71

1. und 2. Versuch:

Dosis (ppm)	Broiler- Nr.	Zeit nach Absetzen d. Spiramycins	Spiramycin (mcg/g)	
			Muskel	Leber
35	1	0	<0,02	0,10
	2		<0,02	-
	3		<0,02	0,05
	4	24 Std.	<0,02	-
	5		0,05	-
	6		<0,02	-
300	9	0	0,16	3,12
	10		0,20	3,82
	11		0,21	4,40
	12	24 Std.	0,09	2,15
	13		0,10	-
	14		0,06	1,18
	15	3 Tage	<0,02	0,70
	16		0,07	0,90
	17		<0,02	1,07
	18	5 Tage	<0,02	<0,02
	19		<0,02	0,24
	20		<0,02	0,35
	21	8 Tage	<0,02	<0,02

Die Ergebnisse zeigen, daß bei der hohen Dosierung 5 Tage "spiramycinlos" verstreichen müssen, bis das Antibiotikum nur noch in Spuren (0,02 mcg/g) in Muskel und Leber nachweisbar ist, (evtl. in der Leber noch bis zu 0,3 mcg/g).

3. Versuch:

Dosis (ppm)	Broiler -Nr.	Zeit nach Absetzen d. Spiramycins	Spiramycin (mcg/g)	
			Muskel	Leber
20	1	0	<0,02	0,073
	2		<0,02	0,074
	3		<0,02	0,025
	4		0,02 (ca.)	0,171
	9	3 Tage	<0,02	0,060
	10		<0,02	0,033
	11		<0,02	<0,02
	12		<0,02	<0,02
10	5	0	<0,02	<0,02
	6		<0,02	0,270
	7		<0,02	0,025
	8		<0,02	0,02 (ca.)
	13	3 Tage	-	<0,02
	14		-	0,02 (ca.)
	15		-	<0,02
	16		-	<0,02

4. Versuch:

20 / 15	1	0	0,02	0,05
	2		0,02	0,15
	3		0,02	0,22
	4		0,02	0,34
	5	3 Tage	0,02	0,032
	6		0,02	0,027
	7		0,02	0,033
	8	7 Tage	0,02	0,029
	9		0,02	0,100
	10		0,02	0,034

Jolles et al. (1967) führten ebenfalls an Küken Rückstandsuntersuchungen durch: (mit Spiramycin-Embonat)

Tab. 72

Gr.	Tierart	Tierz- zahl	Alter zu Vers.- Beginn	Dosis (ppm)	Appl.- art	Appl.- dauer
I	Küken	30	1 Tag	100	oral	55 Tage
Ia	Küken	10	1 Tag	-	- Kontrollen -	-
II	Küken	30	1 Tag	10	oral	61 Tage
IIa	Küken	10	1 Tag	-	- Kontrollen -	-

Die Untersuchungen der Gewebe wurden mit der bei A 4) angegebenen Methode und Nachweisbarkeitsgrenze durchgeführt.

Ergebnisse:

Tab. 73

Gr.	Gewebe	)*	Dosis (ppm)	Spiramycin (mcg/g)
I	Muskel	frisch, gefrier- getrocknet gekocht	100	0,01 - 0,015 < 0,01
II	Muskel	frisch, ... gekocht	10	nicht identifiziert nicht identifiziert
I	Leber	frisch, ... gekocht	100	1 - 1,3 0,8 - 1
II	Leber	frisch, ... gekocht	10	ca. 0,12 ca. 0,07
I	Niere	frisch, ... gekocht	100	0,12 - 0,15 0,05 - 0,06
II	Niere	frisch, ... gekocht	10	ca. 0,02 < 0,01

)* Gewebeproben von je 15 Tieren jeweils.

Der Kochvorgang verminderte zu merkbarem Grade die antibiotische Aktivität von Rückständen, zerstörte sie jedoch nicht vollständig. Die Werte wurden erst nach zwei chromatographischen Fraktionierungen erhalten, was als mögliche Fehlerquelle bezüglich der quantitativen Ergebnisse zu beachten ist.

Als Antibiotika-Rückstände konnten von Jolles et al. (1967) Spiramycin, Neospiramycin und polare Derivate des Neospiramycins nachgewiesen werden.

Brüggemann et al. (ohne Jahr.-Angabe) führten Rückstandsuntersuchungen an Geweben von Broilern und Mastschweinen durch.

Tab. 74

Tierart	Tierzahl + Wieder- holung	Haltung	Dosis (ppm)	Applikation und Dauer	Rückstände in (mcg/g/ml)		
					Muskel	Leber	Serum Niere
Broiler	5 x 2	Batterie	200	oral und 14 Tage	0,18 - 0,91 Ø 0,4	2,5 - 8,3 Ø 4,9	0,25 - 0,80 Ø 0,4
	5 x 2	Batterie	20	oral und 14 Tage	0,01	0,22 - 0,80 Ø 0,44	0,03
Mast- schweine	20 Kontrolltiere				-	-	-
	4	Einzel- boxen	20	14 Tage	unter Nachw.- grenze	0,17 - 0,31	0,06 (ltier) 0,11 - 0,2
	3	Einzel- boxen	200	14 Tage	0,05 - 0,12	0,5 - 0,9	0,03 - 0,06 0,5 - 0,9
	1 Kontrolltier			14 Tage	-	-	-

In einem Versuch der Station Centrale de Nutrition Animale, C.N.R.Z. Jouy-en-Josas, erhielten 20 Hühner 4 Monate lang täglich 100 ppm Spiramycin mit dem Futter. Ergebnis:

Bei 15 % der Tiere wurden relativ hohe Rückstandswerte in der Leber gefunden und nur bei diesen Tieren auch geringe Mengen in Blut und Muskel. Bei 85 % der Tiere war das Muskelgewebe frei von nachweisbaren Spiramycinmengen.

A 5)c Keine Angaben vorhanden.

A 5)d Akute Toxizität:

Tab. 75

Tierart	Applik.	Beob.-zeit	Wirkung
Mäuse x) ♂ : ♀ = 1 : 1	s.c. i.v.	- -	LD ₅₀ = 1700 mg/kg KG LD ₅₀ = 170 mg/kg KG Todeseintritt immer in <24 h
Mäuse xx)	s.c. i.v. oral	- - -	LD ₅₀ = 1500 - 2000 mg/kg LD ₅₀ = 150 - 250 mg/kg 5000 mg/kg KG o.B.
Mäuse xxx)	oral	einmalige Gabe	600 - 800 mg/kg KG o.B.

x) Cosar (1956)

xx) Pinnert-Sindico (1954/55)

xxx) Robinson (1955)

Chronische Toxizität (Siegel, (1956)* Versuche mit Hunden (Beagles)

Tab. 76

Tiermaterial		Versuchsbedingungen		Wirkung (Sektionsbefund)	
Zahl/ Gruppe	Geschl.	Applikationsart und -zeit	Dosis mg/kg KG	Gruppe	a) makroskopische Untersuchung b) mikroskopische Untersuchung
		oral; 9 ⁰⁰ u. 16 ⁰⁰ Uhr halbe Tagesdosis; Versuchs-Abschnitt 1) u. " " 2)			a) Grobsinnlich gesehen ergab die Autopsie keine auffälligen Befunde, obwohl die Nieren blaß und die Prostata verkleinert waren.
1 1	♂ ♀	1) 112 Tage	50	I	b) Die histologische Untersuchung ergab nachstehende Ergebnisse (s. S. 248-S. 221)
1 1	♂ ♀	1) 112 Tage	100	II	Die klinischen Symptome während des Versuchs- verlaufs sind auf S. 247 festgehalten;
1	♂	1) 147 Tage	50	III	Die Sektionsbefunde des am stärksten betrof- fenen Hundes aus Gruppe IV sind im Anschluß (S. 247)
1	♂	2) 35 Tage	200		an diese Tabelle genauer aufgeführt; die Magen- befunde waren jedoch in Gruppe III stärker aus- geprägt.
		1) 147 Tage	50		
		2) 70 Tage	200		
1	♂	1) 147 Tage	100	IV	
		2) 112 Tage	400		
1	♂	1) 147 Tage	200		
		2) 112 Tage	400		

)* Merck-Institut

Untersuchungsergebnisse zu Versuch Siegel(1956) : (vergl. Tab. 76)

Dosis 50 - 100 mg/kg KG

Keine Gewebsveränderungen, keine toxischen Reaktionsanzeichen, hämatologische Befunde normal; leicht erhöhter Proteingehalt im Harn eines Hundes nach 100 Tage langer Spiramycingabe; Erythrozyten und Zylinder im Harn eines anderen Hundes.

Dosis 200 mg/kg KG

Keinerlei anormale Befunde außer mäßigem Absinken der Hämoglobinwerte; ein Hund mit verkleinerter Prostata.

Dosis 400 mg/kg KG

Beide Hunde wurden anorexisch und mager. Innerhalb 4 Wochen wurde das Fell struppig, das Gewicht nahm ab (Hund 2 bei 70-tägiger Behandlung 4,2 kg KG-Verlust), schwerer Durchfall am 42. Tag, 5 Tage anhaltend (Hd. 2); Hund 1 innerhalb von 35 Tagen 1,5 kg KG-Verlust und nach 35 Tagen so krank, daß an Einschläfern gedacht wurde. Jedoch später, nach 259 Versuchstagen, konnten vor der Sektion keine unphysiolog. Biochemischen Befunde erhoben werden außer einem Ansteigen des Plasmafibrinogens und dem Auftauchen von granulierten Zylindern und Epithelzellen im Harn; Proteingehalt im Harn ebenfalls signifikant erhöht. Blutsenkungsgeschwindigkeit auf 35 mm/h erhöht; graduelle Verminderung der Gesamtzahl von Erythrozyten und Leukozyten, Differenzialblutbild normal; Blutharnstoff normal. Hund 2 war nach 70 Tagen so schwer erkrankt, das er getötet wurde; (außer Gewichtsverlust, s.o., Urämie, ca. 54 mg% Harnstoff im Blut; Proteingehalt im Harn erhöht, einige granulierte Zylinder und Epithelzellen vorhanden; Blutwerte ähnlich denen von Hund 1; erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, 22 mm/h, und graduelle Reduktion der Leukozytenzahlen.)

Histologische Befunde der Hunde aus Gruppe IV bzw. III
(Versuch Siegel (1956):

1. Niere

Die Glomerula sind regelmäßig vergrößert, relativ blutleer und normal zellhaltig. Die Vergrößerung wird durch eine ballonierende Hypertrophie der endothelialen Zellen verursacht, ohne daß das Zytoplasma schwere degenerative Veränderungen aufweist. Die Tubuli contorti - vor allem die distalen - werden von ähnlich ballonierten Zellen gesäumt. Einige Tubuli sind dilatiert und werden von abgeflachten Epithelzellen umgeben. Viele Marktubuli, besonders die aufsteigenden und absteigenden Schlingen der Henle'schen Schleifen sind ebenfalls durch ballonierte Zellen, die auch ins Lumen hereinragen können, gesäumt. Einige eosinophile Zylinder sind vorhanden.

2. Leber

Die Epithelzellen der Gallengänge sind hypertrophiert. Ihr Zytoplasma ist entweder deutlich vakuolisiert oder geschrumpft und granulär und enthält häufig einige leicht metachromatische Granula. Die unmittelbar angrenzenden Stromazellen der Pfortader-Gebiete sind mäßig hypertrophiert und ihr Zytoplasma ist geschrumpft, granulär und blaß. Dasselbe trifft für deutlich hypertrophierte, Kupfer'sche Sternzellen zu.

3. Prostata

Die Drüsen sind kleiner als normal und die Drüsenausführungsgänge sind von hypertrophierten und deutlich vakuolisierten Zellen gesäumt.

4. Testes

Verminderte Spermatogenese mit ganz vereinzelt nekrotischen Zellen.

5. Nebenniere

Die Gruppen der Glomerulosazellen werden von der Kapsel und untereinander durch vakuolisierte Zellen getrennt, die bis an die Kapselwand heranreichen. In einigen Gebieten scheinen diese Zellgruppen in einem "See" dieser vakuolisierten Zellen zu schwimmen. Im Gegensatz zu den vakuolisierten Zellen, die an die Kapselwand reichen, ist die Demarkation zwischen diesen Zellen und den Glomerulosazellen scharf. Das Zytoplasma der Glomerulosazellen ist nur gelegentlich geschrumpft und schwach granuliert.

6. Magen

Eine geringe Anzahl von Zellen, die die Drüsen der Lamina propria auskleiden, haben ein fein granuläres oder schaumiges Zytoplasma. Die endothelialen Zellen der Mucosagefäße sind geschwollen und ihr Zytoplasma ist fein granuliert. Die glatten Muskelzellen der Arteriolen, der Lamina muscularis und der Muskelschichten sind etwas hypertrophiert und ihr relativ kompaktes fibrilläres Zytoplasma ist durch ein geschrumpftes, fein granuliertes Zytoplasma ersetzt.

7. Darm

In der Tunica propria der Villi finden sich viele große Zellen mit geschrumpftem vakuolisiertem Zytoplasma. Die glatten Muskelzellen der Blutgefäße, der Lamina muscularis und der Muskelschicht sind wie die im Magen verändert.

8. Skelettmuskulatur

Vereinzelte, gestreifte Muskelfasern sind etwas geschrumpft und ihr eosinophiles Zytoplasma ist kompakt

und zeigt geringgradig feine Vakuolen. Nur gelegentlich sind die Vakuolen größer und enthalten feine, schwach metachromatische Granula. Es treten außerdem Gefäßveränderungen auf, die wiederum mit Veränderung der glatten Muskelzellen der Arteriolen beginnen. Später ist auch das vaskuläre Endothel mitbetroffen. Und erst bei deutlichen Veränderungen des Gefäßsystems sind die beschriebenen Läsionen der Muskelfasern sichtbar.

9. Milz

Die rote Pulpa enthält viele vakuolisierte Makrophagen, von denen einige braune Pigmentkörner enthalten. In einigen Bezirken tritt eine deutliche Schwellung der Endothelien der Sinusoide auf.

10. Lymphknoten

In Cortex und Medulla treten viele große Makrophagen mit deutlich geschrumpftem und fein granuliertem Plasma auf.

11. Knochenmark

Nur wenig verstreut liegende Makrophagen mit feinen eosinophilen Granula sind nachweisbar.

12. Lunge

Eine mäßige Vakuolisierung der bronchialen Epithelzellen ist sichtbar. Mäßige Veränderungen sind auch an den Gefäßen - wie bereits beschrieben - vorhanden. Ebenso wie die glatten Muskelzellen der Gefäße sind auch die der bronchialen Muskeln betroffen.

13. Schilddrüse

Die Follikel werden von Zellen gesäumt, die ein ge-

schrumpftes und vakuolisiertes Zytoplasma, jedoch in geringem Ausmaß aufweisen.

14. Harnblase

Die epitheliale Auskleidung ist ähnlich wie in den Bronchien, jedoch in geringerem Ausmaß, verändert. Das gleiche gilt für die Läsionen der glatten Muskelzellen.

15. Herz

Die Veränderungen betreffen die Kapillaren, die Arteriolen und Venolen. Die glatten Muskelzellen der Arterien und Venen sind ebenfalls verändert.

Die systemischen Veränderungen:

Die Kapillaren, Arteriolen und Venolen im ganzen Organismus sind vom selben Veränderungsprozeß betroffen, der in den verschiedenen Geweben unterschiedlich deutlich auftritt.

Die glatten Muskelzellen sind hypertrophiert und das normale zytoläre Protoplasma ist durch eingeschrumpftes, fein granuliertes ersetzt. Die Kerne sind unverändert. Die endothelialen Zellen sind hypertrophiert und ihr Zytoplasma fein granuliert.

Weitere toxikologische Untersuchungen mit Hunden wurden auch von Dubost et al., (1956)* sowie von Pinnert-Sindico (1954/55)** durchgeführt:

Tab. 77

Tierart (Zahl)	Applik.	Dosis mg/kg KG, tgl.	Beob.- Zeit	Wirkung
Hunde)* (2)	i.v.	15 (als 1 ml/kg einer 1,5%-igen Lösung)	4 Wo.	unveränd. Körpergew. gut. Allgem.-Befinden biochem. u. histolog. Unters. o.B. Spir. lokal gut toleriert
(1)	oral	200	4 Wo.	Keine Veränd. d. Allgem.- Befindens, keine hepato-renalen Funk- tionsstörungen x)
(1)	oral	500	4 Wo.	
Hunde)**	oral	500	4 Wo.	o.B. (Spiramycin-Sulfat ge- geben worden)

x) Histologische Untersuchung: (reversible Veränderungen)

Leber: Ektasie der Venen und Kapillaren

Niere: Dilatation der Glomerula-Schlingen, Prolifera-
tion zahlreicher Endothelzellen der Glomerula-
kapseln.

Der Hund mit der Dosis von 500 mg/kg zeigte gering-
gradige Anämie.

Magenschleimhaut: o.B., Tiere hatten auch kein
Erbrechen gezeigt.

Tab. 78

Carter et al. (1962)* unternahmen folgenden Versuch mit Hunden (Beobachtungszeit 27 Wochen):

Tierart Gruppe Geschl.		Tier- zahl	Dosis (mg/kg KG täglich)	*) Applikation	Prophylaktische Maßnahmen	Untersuchungs- intervalle	Ergebnisse
Hunde (Beagle)	I	♂	3	oral, (in Ge- linekapseln)	Tiere entwurmt, schutzgeimpft	4, 8, 13, 20	siehe
		♀	3	6 x pro Woche	geg. Tollwut, Staupe u. Hcc;	und 27 Wochen	Anhang auf folgender
II		♂	3	2 x täglich	akklimatisiert	nach 13 Wo wur-	Seite
		♀	3	eine halbe Dosis	an Laborbedin- gungen	den 10 ¹ + 10 ² pro Gruppe getötet u. seziiert.	↑
III		♂	3	K bekam in d. Kapseln Mais-			
		♀	3	stärke			
IV		♂	3	120			
		♀	3	120			
		♂	3	60			
		♀	3	60			

*) Spiramycin

*) Woodard Research Corporation

Anhang zu Versuch von Carter et al. (1962),

Tabelle 78 : Auswertungskriterien

Gewebeschnitte zur histologischen Untersuchung.

Wägung der verschiedenen Organe.

Hämatogramme: Bestimmung von Hämoglobin

Hämatokrit

Blutsenkungsge-
schwindigkeit

Anzahl von Erythrozyten
und
Leukozyten

Leberstatus: Prothrombinzeiten,
alkalische Phosphatase im Serum,
SGOT,
SGPT, außerdem

Rest - N im Blut.

In Zeitabständen von 4, 8, 13, 20 und 27 Wochen wurden diese Blutuntersuchungen sowie auch qualitative Harnanalysen durchgeführt.

Ergebnisse:

Gruppe II: 1 ♀ starb in der 6. Woche nach Operation eines Mamma-Abszesses.

Bei einigen der Hunde dieser Gruppe schien das Allgemeinbefinden reduziert, einige setzten mäßige Mengen Schleim mit den Faeces ab.

In Gruppe II (auch bei einem Kontrolltier) betrugen die Gewichtsverluste bis zu 2 kg bei einigen Hunden. Bei den übrigen Gruppen waren die Körpergewichte konstant bis erhöht.

In Gruppe II war bei allen Tieren, außer bei einer Hündin, eine leichte Reduktion der Hämoglobin- und Hämatokritwerte festzustellen. Außer einem Leukozyten-

abfall um 50% bei einem Rüden dieser Gruppe, wurden keine weiteren Spiramycinabhängigen Veränderungen im Blutbild festgestellt.

Die quantitativen Harnanalysen der Versuchstiere wiesen keinen Unterschied zu denen der Kontrollen auf.

Die chemischen Analysen des Blutes ergaben fast keine Besonderheiten, nur die Transaminasen SGOT und SGPT waren bei den Versuchstieren der Gruppe II ab der 4. Woche etwas höher als die der Kontrollen.

Ein Hund (Rüde) der Gruppe III (120 ppm/Tag) hatte in der 26. Woche einen sehr hohen SGPT-Wert und eine Hündin dieser Gruppe zur gleichen Zeit einen hohen SGOT-Wert.

Die Rest-N-Werte waren in den Gruppen II und III gegenüber denen der Kontrollen erhöht.

Sektion:

Die relativen Organgewichte aus der Gruppe II waren allgemein höher als die der Kontrolltiere (überhaupt größere Körpergewichte).

Grobsinnlich zu erkennen waren blaße Schilddrüsen und Nieren, sowie Gries in Harnblase und/oder Nieren.

Bei der histologischen Untersuchung konnten bei den Tieren der Gruppen II und III gastritische Irritationen festgestellt werden und verschiedene degenerative Veränderungen in Leber und Nieren. Gruppe IV war der Kontrollgruppe I vergleichbar.

Die Toxizität des Neospiramycin-Sulfats, das als Verunreinigung in geringen Mengen in der Spiramycin-Base vorkommt, unterscheidet sich nicht wesentlich von der des Spiramycins.

(DL₅₀ s.c. für Mäuse = 1,8 g/kg KG)

(CR/MB, Paris, 1966)

Carter et al. (1962) gaben in einem weiteren Versuch Hunden täglich intravenöse Injektionen Spiramycin.

Es standen 2 Rüden und 2 Hündinnen (Beagles) zur Verfügung; Versuchsbedingungen gleich wie oben beschrieben.

Zu Beginn der Versuchsreihe erhielt ein Hund eine einmalige Injektion von 2 ml/kg einer Spiramycinlösung in Aqua dest. steril. der Konzentration 50 mg/ml. (= 100 mg/kg Körpergewicht).

Ein 2. Hund erhielt die gleiche Dosis in einmaliger, aber sehr langsam injizierter Form.

Ein 3. Hund erhielt die gleiche Gesamtdosis (100 mg/kg) auf 2 Male verteilt zu je 1 ml/kg, je morgens und nachmittags.

Ab dem nächsten Tag erhielten alle 4 Hunde die Antibiotika-Injektionen morgens und nachmittags à 50 mg/kg langsam i.v. injiziert. Diese Versuchsanordnung wurde 4 Wochen lang an jeweils 5 Tagen/Woche durchgeführt.

Untersuchungskriterien wie im vorher beschriebenen Versuch; Autopsie am Versuchsende.

Ergebnisse:

Es war kein Todesfall zu verzeichnen; jedoch wurden nach der ersten Dosis schwere toxische Wirkungen beobachtet, wie Entkräftung, Krämpfe, Übelkeit, Speicheln, Zyanosis und Ataxie.

Die folgenden Dosen bewirkten Kopfschütteln und Speicheln, (an jedem Tag) aber die Hunde blieben munter und aktiv.

Tab. 79

Versuch zur chron. Toxizität an Ratten (Carter et al., 1962, Woodard Research Corporation)

Gr.	Tierzahl /Gruppe	Geschl.	Anfangs- alter	Applik.	Dosis (mg/kg/Tag) *	Beob.- zeit	Wirkung
I	20	♂	Absatz- alter	oral	-(K)	bis zu 14 Wo	Untersuchungskriterien: Wachstum, Futter- aufnahme; Blutuntersuchungen; Sektion nach Tötung, Organgewichte, histo-pathologische Untersuchung.
	20	♀					
II	20	♂			720	(Versuch- vorgese- hen für 52 Wo)	Ergebnisse: Kein Todesfall bis zur 14. Wo; Keine Veränderungen im Blutbild, die mit der Spiramycinzufütterung in Zusammenhang hätte gebracht werden können; bei den ♀ Ratten der Versuchsgruppen war nach 9 Wo eine geringe Leukozytose vorhanden, die bei Gr. II u. III auch in der 13. Wo noch feststellbar war; Sektion: o.B.; keine auffallenden Werte der Organgewichte; histolog. Untersuchung: o.B.;
	20	♀			240		
III	20	♂			80		Alle übrigen Kriterien (s.o.) zeigten keine besonderen Abweichungen von physiologischen Werten.
	20	♀					
IV	20	♂					
	20	♀					

)* Spiramycin

Tab. 79 (forts.)

Weitere chronische Toxizitätsversuche

Tierart	Tierzahl	Applikation	Dosis mg/kg KG	Beob.- zeit	Wirkung
Ratten x)	6	oral	250	4 Wo.	Gewichtsentwicklung, Allgemeinebefinden, hepato-renale Funktion (Rest-N im Blut, Albuminurie, Glucosurie, Urobilinurie, Gallen- salze und -Pigmente), Ery- und Leukozyt.-Zahl, Diff.- Blutbild, alle Kriterien o.B. Leber, Niere histologisch o.B., Myelogramm o.B.
	6	oral	1000	4 Wo.	
	6	-	- (Kontrolle)-		
Ratten xx)	20	oral	(mg/kg Futter)		Am 10., 30., 60. und 90. Tag wurden je 5 Tiere/Gruppe getötet. Hämatolog. biochemisch und histologische Unter- suchungen o.B.; gutes Wachstum, normales Verhalten xxx)
	20	oral	50 ppm	90 Tg.	
	20	oral	100 ppm	90 Tg.	
	20	oral	200 ppm	90 Tg.	
Ratten xx)	20	-	- (Kontrolle) -		auch nach 56 und 70 Versuchstagen - Untersuchungen o.B.; normales Ver- halten. Histologische Untersuchungen noch nicht beendet gewesen
	20	oral	400 ppm	112 Tg.	
	20	oral	800 ppm	112 Tg.	
Ratten xx)	20	Kontrolltiere			Wachstum der Höchstdosis-Gruppe etwas vermindert, Lebergewichte dieser Grup- pe erhöht. Sonst o.B.; histologische Untersuchungen noch nicht gemacht worden.
	5	oral	400 ppm	90 Tg.	
	5	per Magensonde	800 ppm	90 Tg.	
	5	Kontrolltiere	1200 ppm	90 Tg.	

- x) Dubost et al. (1956)
- xx) Siegel, (1956)
- xxx) Die einzelnen Untersuchungs-Parameter sind:
 Überprüfung in regelmäßigen Abständen von
 Körpergewicht, Futter- und Wasserverbrauch.
 Laborteste:
 Blutstatus (Erythrozyten, Leukozyten, Differential-
 blutbild, Hämoglobin- und Hämatokrit-
 werte, Blutsenkung)
 Quantitative Bestimmung im Blut von: Harnstoff,
 Gesamtprotein, Albumin, Globulin, AGQ, anorganischer
 Phosphor, alkalische Phosphatase, Cholesterol,
 Cholesterol-Ester, Fibrinogen und Blutzucker.
 Harnstatus: Farbe, pH-Wert, spezifisches Gewicht,
 Albumin, reduzierende Substanzen,
 Urobilinogen und Sediment (mikroskopische
 Untersuchung).
 Chemische Blutuntersuchung: o.B.
 Hämatogramme waren normal.
 Makroskopisch war die Autopsie o.B.
 Mikroskopisch wurden nur mäßige Congestionen und
 Gewebeschäden an der Injektionsstelle bei einem
 Hund bemerkt.

Da der von Carter (1962)(Woodard Research Corporation),
 durchgeführte Versuch mit Ratten zur chronischen Toxizität
 nicht vollständig im Dossier enthalten ist, ist eine Be-
 urteilung über seine Aussagefähigkeit nicht möglich. Im
 Zusammenhang mit den anderen vorgelegten Versuchen zur
 chronischen Toxizität ist jedoch das Auftreten cancerö-
 gener Effekte wenig wahrscheinlich.

Es wurde ~~Mäusen~~ bzw. Ratten vom 5. - 15. Tag der Trächtigkeit 400, 200 bzw. 100 mg Spiramycin in 10 % Gummi-arabicum-Suspension pro kg KG durch Schlundsonde täglich eingegeben. Bei den behandelten Tieren trat kein Todesfall auf.

Mit der Höchstdosis lag das Durchschnittsgewicht der tragenden Mäuse gering - aber signifikant - unter dem der Kontrolltiere. Anzahl und Gewicht der Jungen waren in Versuchs- und Kontrollgruppen gleich. Auch die postnatale Entwicklung wurde nicht beeinflusst.

Bei den Ratten hatten dagegen die Kontrolltiere signifikant niedrigere Durchschnittsgewichte. Die Gewichtsverluste waren jedoch insgesamt geringfügig. Eine embryotoxische Wirkung konnte nicht festgestellt werden. Die Zahl der Foeten mit Skelettmißbildungen lag in Kontroll- und Versuchsgruppen gleich hoch.

Die beiden Versuche zeigen, daß Spiramycin selbst bei hohen Dosen den Embryo nicht direkt schädigt. Es handelt sich aber nicht um Generationsversuche im eigentlichen Sinne.

B. Fütterungsversuche mit Broilern:

Von insgesamt 5 Broilerversuchen sind nur 2 so vollständig beschrieben, daß die nachgewiesenen positiven Effekte relativ sicher auf die Spiramycin-Gabe zurückzuführen sind (Tab. 80).

Von den übrigen Versuchen ist einer bezüglich der Versuchsanordnung unvollständig beschrieben, ein weiterer vergleicht unterschiedlich hygienische Bedingungen (alte und neue Ställe) und ein dritter befaßt sich schließlich mit der Abhängigkeit der Spiramycinwirkung von der Futterqualität. Die Ergebnisse des letztgenannten Versuches zeigen, daß bei einem ausgeglichenen

Grundfutter der Spiramycinzusatz keine deutliche Wirkung hat. Während üblicherweise ein proteinarmes Futter den Zusatz eines nutritiven Antibiotikums mit einer besonders deutlichen Wirksamkeit honoriert, ist in vorliegenden Versuchen gegenüber den Kontrollen sogar eine geringgradige Verschlechterung des Masterergebnisses zu sehen. Es fällt außerdem auf, daß entgegen den Ergebnissen mit anderen Antibiotika in diesem Versuch die Hauptwirkung erst zwischen der 4. und 8. Lebenswoche nachweisbar ist. Eine Erklärung für dieses Verhalten steht aus.

Fütterungsversuche mit Wachteln:

An japanische Wachteln wurden vom Schlupf bis zum 40. Lebenstag 5, 10 und 20 ppm Spiramycin verabreicht. Die Gewichtsverbesserung gegenüber Kontrollen betrug 4,1 %, 5,7 % bzw. 9 %. Der Futtermittelverbrauch war zwar entsprechend höher, die Futterverwertung jedoch besser. Einzelheiten über Versuchsanordnung und -verlauf sind im Dossier nicht erwähnt.

Fütterungsversuche mit Schweinen:

Drei Versuche mit Saug- und mit Absatzferkeln liegen vor. Sie sind in Tabelle 81 aufgeführt.

Die insgesamt 7 Versuche mit Mastschweinen sind (3 Ausnahmen) gut auswertbar und enthalten alle für die Beurteilung notwendigen Parameter. Die Ergebnisse untermauern deshalb die vom Hersteller postulierte Wirksamkeit. Ein Beispiel ist in Tabelle 82 dargestellt.

Die restlichen 3 Versuche arbeiten mit geringen Tierzahlen (5 bzw. 4 pro Gruppe und 3 x 3 pro Gruppe), in einem Fall zusätzlich ohne Angabe der Dosierung.

Fütterungsversuch mit Kälbern:

Im Dossier sind lediglich 3 Fütterungsversuche mit Kälbern angeführt. Nur 1 dieser Arbeiten hat eine relativ vollständige Beschreibung und weist statistisch gesicherte positive Ergebnisse der Spiramycin-Gruppe auf (siehe Tabelle 83).

Es fehlen Fütterungsversuche mit Puten, Fasanen und Mastrindern.

C Keine Angaben vorliegend.

- D 1.) Spiramycin ist erfolgreich angewendet worden bei rhino-pharyngealen, pulmonalen und septikämischen Infektionen. Es gilt als eines der Alternativpräparate zum Penicillin, besonders gegen Staphylokokken und gelegentlich bei makuliner Urethritits durch Gonokokkus.

Die übliche therapeutische orale Dosis ist 2 g/Tag (Mensch). In einigen Fällen wurden über eine Zeit von 20 Tagen insgesamt 50 g Spiramycin verabreicht.

Dosen von bis zu 4 g/Tag ließen keine Anzeichen schädigender Nebeneffekte erkennen (Pinnert-Sindico et al., 1954/55).

- D 2.) In der Tiermedizin wird die Substanz therapeutisch noch wenig eingesetzt. Hauptanwendungsgebiete sind Mycoplasmosen bei Puten und Schweinen (Inglis und Cook, 1964). Jedoch nimmt der therapeutische Einsatz des Spiramycins bei Erkrankungen des Respirationstraktes und der Mundhöhle beim Tier (Hund und Katze) heute mehr und mehr zu (eigene Erfahrung).

Tab. 80

Tierart: Broiler (1. Cornish x Sussex ; 2. Rhode x Wyandotte)

Tiermaterial			Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserg.)			Kontrollen
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfgs.- alter u. -KG	Dosis (ppm)) ^x	Futterart	Haltungs- form	Beob. -zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung	und Allge- mein-Daten
25 x 2	♀	1 Tag	-(K)	Kükenstarter	el. geheizte	8 Wo				K: (Gew.-zunahme)
25 x 2	♀	41,2 g	2,5	u. Geflügel- mastallein- futter	Batterien bis 4-Wo- Alter; dann ungeheizte Batterien		5,8 %	1.-8. Wo anstieg	3,4 %	1363,5 g Futterverwertg.: 2,34
25 x 2	♀		5	prod.E 2205			3,4	4.-6. Wo	3,4	2 Tiere gestor- ben
25 x 2	♀		10	Cal			4,0	4.-8. Wo	3,0	
							Bei allen 3 Gruppen			
							statistisch signifikante			Unterschiede zu
							den Kontrollen			
16 x 3	♂	10 Tage	15	3 Grund- fütterty- pen: 1)*	wie zuvor (s.o.)	4 Wo	2,3 %		0 %	K: (KG-Zun.) 448,27 g FV: 2,09 n.4 Wo, 1)
16 x 3	♂	ø glei- che KG	15	2)** 3)***		4 Wo	9,4 %		6,7 %	705,94 g 3,42 4.-8. Wo Typ 1)
16 x 3	♂		15	Futter ad libitum		4 Wo	-2,6 % 4.-8. +1,3		-0,5 % -4,1 %	K: KG-Zun. 472,52 g FV: 1,98 n.4 Wo, 2) 790,78 g 4.-8. Wo, 2,90 Typ 2)
						4 Wo	2,8 %		2,0 %	K: (Typ 3) n.4 Wo 377,58 g FV: 2,46 4.-8. Wo: 690,6 g FV: 3,38
						4.-8. Wo	3,4 %		3,6 %	

)* normales Futter (handelsübl.)

)** proteinarmes Futter

)*** fettangereichertes Futter (N-arm) ;)^x Spiramycin

Tab. 81

Tierart: Schwein (Ferkel; 1, u. 2. Large White; 3. Hampshire x Landrasse und Landrasse)

Tiermaterial			Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgemein-Daten	
Zahl/Gruppe x Wdhlg.	Gschl.	Anfsg.-alter u.-KG	Dosis	Futterart	Haltungsform	Gewicht	Haupt-wirkgs.-zeit	Futter-verwer-tung		
1) 72	-	1 Tag	-(K)	Sauenmilch ab 10. Tag aus-geglichenes Zusatzfutter	1. Phase: schlechte hygienische Bedingungen (1958-59)	+ 24,2	4.-8. Wo	-	)* Beob.-zeit: 2 Monate	
70		1,2 kg	8 mg/kg KG, 3 x /Wo			(+ 3,3) %			K.: ø tgl. Zunahme 178 g	
24	-	1 Tag	-(K)	Spiramycin-zu-satz in Pasten-form (Dos. 40 mg Paste/kg KG)	2. Phase: sehr viel bessere (= normale) Bedingungen	+ 23,7	bis zur 4. Wo	Diarrhoe: 5,3 Tage/ Tier	Diarrhoe: 11,4 Tage/Tier	
24		2,5 kg) x x	8 mg/kg 3 x /Wo			(+ 25) %			Ferkelverlust: K: 8 Tiere, Testtiere: 6	
2) 34	-	Absetz-alter 15 kg	-(K)	ausgeglichene Futterzusammen-setzung; in halb-flüssiger Pasten-form verabreicht, 2 x tgl., ad libit.	-	+ 44,9	-	35,5	K.: 261 g	
34			20 ppm						Diarrhoe: 0,8 Tage/Tier	
									Keine Todesfälle	
3) 8 x 8	-	ø 26,3 Tage	-(K)	handelsübliches Ferkelaufzucht-futter	Vor Ein-stellung der Tiere Reini-gung d. Ställe	17,5	-	3,16	)* Beob.-zeit nicht angegeben	
8 x 8		ø 12,4 lbs	12,5 ppm			28,5	-	13,7	K.: Gesamt-Gewichts-zunahme 17,9 lbs	
8 x 8			25 ppm			33,0	-	10,5	FV: 2,7	
8 x 8			50 ppm				-		)* Beob.-zeit nicht angegeben	

)* Spiramycin

) x x unwahrscheinlich hohe Gewichtsangabe für 1-Tag-alte Ferkel

) % -uale Gew.-verbesserung nach 1 Monat.

Tierart: Schweine (Duroc-)

Tab. 82

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allge- mein-Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfgs.- alter u.-KG	Dosis (ppm)) ^x	Futterart	Haltung	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	
Gr.I 9	-	Absatz-	-(K)	bis Erreichung von	-	105			K.: ø tgl.
II 10		alter	10 / 5	ca.100 lbs KG: Futter		Tage	+ 7,6	- 4,83	KG-Zunahme
III 11		28,3	20 / 10	mit 16 % Protein			+ 11,8**	+ 0,66	1.Mastabschnitt:
IV 11		lbs	40 / 20	im Abschnitt 100-200			+ 13,9**	- 2,96	1,27 lbs
				lbs: 13 % Protein					2.Mastabschnitt:
				Spiramycinzusatz im					1,67 lbs
				1.Mastabschnitt dop-					FV.: 3,04
				pelt so hoch wie im 2.					In Gr.II schied
									1 Tier wegen
							** P=0,01		Viruspneumonie
							Gr.II (1.Mastabschnitt):		aus, ebenso in
							P=0,05, und		Gr.K; ein 2.
							Gr.III u.IV: P=0,01		Tier in Gr.K
									schied wegen
									Nabelbruch aus.

)** P=0,01

Gr.II (1. Mastabschnitt):

P=0,05, und

Gr.III u.IV: P=0,01

)^x Spiramycin

Tierart: Kälber (Milchrasse, Holstein, Jersey, zufällige Verteilung)

Tab. 83

Tiermaterial			Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserg.)		Kontrollen und Allgem.- Daten
Zahl/ Gruppe	Gschl.	Anfs. alter u.-KG	Dosierung)x	Futterart	Halzg.- form	Beob. -zeit	Gewicht Holst. Jersey	Futt.-verw. Holst. Jers.	
12	♂	1 Tag	-(K)	Kälberstarterfutter		12 Wo			K:KG-Zunahme Holst. Jers. 84,9 70,7
12	♂	ø 78 lbs	250 mg/Tier ab i.ersten 3 Leb.tg. 50 mg/Tier i.folgen- den 28 Tg. - 18,6 mg/lb i.Starter- futter	erst 3 Tage Kolostrum, 4.Tg.Vollmilch = tägl. 10 % des KG, 28 Tage lang sowie Luzerneheu guter Qualität + Kälberstart. Einzelhaltung -			16 %	keine Angaben dafür aber als Ver- gleichs- Kriterium: Diarrhoe- erkrankung.: 6 Testtiere 27 Krank- heitstage	FV: 2,8 (bei- de Rassen) Therapie von Diarrhoe nur durch Verrin- gerung d.Milch- ernährg.um 30- 50 % Todesfälle: 2 Holst.(K), 1 Testtier . 8 Tiere an Diarrhoe er- krankt; 48 Krankh.-Tage

Eine 3. Gruppe erhielt CTC in gleicher Dosierungsart wie das Spiramycin. Beide Versuchsgruppen wiesen statistisch signifikante Verbesserungen bezüglich der Vergleichskriterien gegenüber den Kontrollen auf.

Eine 3. Gruppe erhielt CMC in gleicher Dosierungsart wie das Spiramycin.
Beide Versuchsgruppen wiesen statistisch signifikante Verbesserungen be-
züglich der Vergleichskriterien gegenüber den Kontrollen auf.

)x Spiramycin

Diskussion

Die chemisch-physikalischen Eigenschaften sind ausreichend dargestellt. Methoden zum Nachweis der Substanz in Futtermitteln sind aufgeführt. Bei den biologischen Eigenschaften ist das Resistenzproblem nur kurz gestreift, Darmflorauntersuchungen fehlen weitgehend.

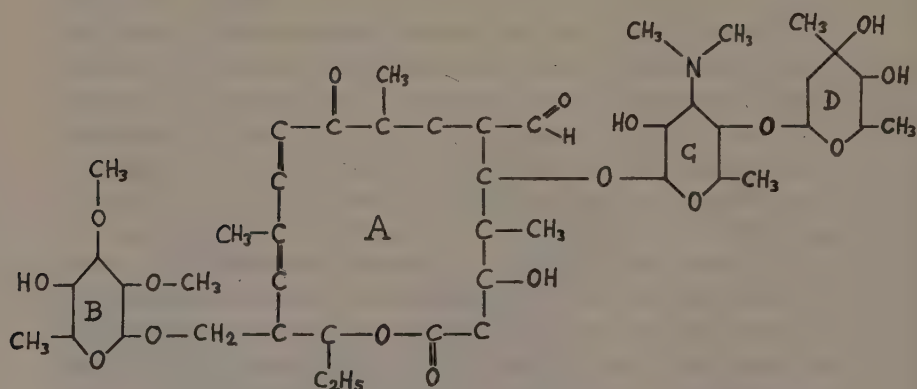
Da die Substanz nach oraler Applikation resorbiert wird und eine besondere Affinität und Gewebefreudigkeit in verschiedenen Organen, insbesondere in den Lungen, zeigt, sind eingehende Bilanzstudien insbesondere auch über Verteilung und Elimination für die endgültige Beurteilung erforderlich. Die Arbeiten von Inglis und Cook, die Aussagen über die Gewebespeicherung machen, liegen dem Dossier nicht bei. Rückstände, allerdings nur in geringen Dosen, sind auch noch nach mehreren Tagen in Leber und Nieren von Kühen und Schweinen nachweisbar. Das Muskelgewebe wird nicht so sehr betroffen. Ununtersucht bleiben bis jetzt die Lungen, zu denen die Substanz nach therapeutischen Erfahrungen eine besondere Affinität hat. Klassische pharmakologische Untersuchungen werden nicht mitgeteilt. Aus den Experimenten zur Toxizität geht hervor, daß das Spiramycin als orale Tagesdosis von Ratten bis zu 800 mg/kg KG und von Hunden bis zu 100 mg/kg KG gut vertragen wird. Die LD₅₀ ist verhältnismäßig hoch. Toxische Dosen führen zu degenerativen Leber- und Nierenveränderungen, zu Gefäßwandendothelveränderungen, zu Hemmung der Blutbildung und zu Verkleinerung der Prostata sowie einer Verminderung der Spermatogenese beim Hund. Versuche zur chronischen Toxizität liegen vor. Teratogene oder cancerogene Effekte wurden nicht gesehen. Über ein Allergieproblem ist derzeit nichts bekannt.

Desgleichen fehlen Unterlagen über die Kompatibilität mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutika, sowie über die Abbaufähigkeit in der Umwelt.

Die vorgelegten Fütterungsversuche bestätigen einen nutritiven Effekt von 2,5 - 10 ppm Spiramycin bei Broilern und japanischen Wachteln; die Frage des Einsatzes bei proteinarmen Futterrationalen sollte nochmals bearbeitet werden. Auch die positive Wirkung beim Schwein mit Dosen von 10/20 ppm bis 40/20 ppm ist hinreichend bewiesen. Für das Kalb liegt 1 Versuch mit ca. 37 ppm als Dosis mit positivem Ergebnis vor.

Tylosin

- A 1.) Tylosin ist ein Antibiotikum, das erstmals 1955 aus einer Bodenprobe in Thailand isoliert wurde. Mc Guire et al., 1961 identifizierten den Herkunftsstamm vorläufig als *Streptomyces fradiae*. Hamill et al., 1961 beschrieben die Fermentation, die Gewinnung aus den Mycelien und die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Tylosins.
- A 2.) Tylosin gehört zur Gruppe der Makrolide. Folgende Strukturformel wird angegeben:



Das macrocyclische Lacton (A) besteht aus 16 Kettengliedern. Weiterhin sind (wie beim Erythromycin) je ein Keton-Zucker (B) und ein Aminozucker (C) an dieses Lacton gebunden, sowie an letzterem noch ein Methylzucker (D).

Die Summenformel des Tylosins lautet: $C_{45}H_{77}O_{17}N$.

Das Molekulargewicht beträgt 904 (elektrometrische Titration in 66 %-igem Dimethyl-Formamid).

Optische Aktivität: $[\alpha]_D^{25} = -46^\circ$ (= 2, Methanol)

Das Absorptionsspektrum des im Methanol gelösten Tylosins hat im ultravioletten Licht ein Maximum bei 282 nm Wellenlänge.

Bei Reaktionen mit anorganischen und vielen organischen Säuren bilden sich wasserlösliche, kristalline Salze, wie z.B. Phosphate, Tartrate, Glukonate, Laktate, Bisulfat oder Hydrochlorid (z.B.: Tylosin-Tartrat: Wasserlöslichkeit von 600 mg/ml). Bei Abspaltung des Ringes (D) durch schwache Säure-Hydrolyse entsteht unter Beibehaltung eines groÙteils der mikrobiologischen Aktivität des Tylosins das sog. Desmycosin. Die Stabilität der wässrigen Tylosinlösung ist bei 25° C und pH 5,5 - 7,5 über 3 Monate lang gewährt.

In trockenem Zustand stellt Tylosin eine homogene, farblose kristalline Substanz dar, mit schwach basischem Charakter.

Löslichkeit:

Tab. 84

gut löslich	geringgradig löslich
in fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln (Methanol, Äthanol, Azeton, Chloroform, Äther)	in Wasser (5 mg/ml bei 25° C)

- A 3.) Tylosin zum nutritiven Gebrauch gelangt als "Tylan-Prämix" in den Handel. Dieses Präparat setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

Gelatiniertes Tylosin-phosphat = 20 g Tylosin-Base

(Tylosin : Gelatine = 1 : 3)

Paraffinum liquidum (D.A.B.) = 10 g

Sojabohnenmehl ad 1000 g

Die Mischung stellt ein feines, gelbliches, dunkelgesprenkeltes Mehl dar.

Korngröße des gelatinierten Tylosin-Phosphats:
(Sieb-Analysen)

100 % passieren 16 mesh

30 - 40 % werden zurückgehalten bei 40 mesh

30 - 40 % werden zurückgehalten bei 60 mesh

15 % passieren 80 mesh.

Zur Stabilitätsprüfung wurden 3 verschiedene Chargen des Tylan-Prämix (Tylosin-Phosphat) drei unterschiedlichen Lagerungstemperaturen 12 Monate lang ausgesetzt. (Werksversuch, 1966).

Tab. 85

Charge	Temperatur	Sollgehalt g/lb	nachgewiesener Tylosingeh. (g/lb)		
			zu Lagerbeginn	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
I	Raumtemp.	10,0	10,4	9,8	8,8
	37°	10,0	10,4	9,4	9,1
	45°	10,0	10,4	8,1	8,5
II	Raumtemp.	10,0	9,9	8,6	9,5
	37°	10,0	9,9	8,8	8,1
	45°	10,0	9,9	7,1	6,6
III	Raumtemp.	10,0	11,0	9,6	10,9
	37°	10,0	11,0	10,4	9,8
	45°	10,0	11,0	9,2	8,8

Zur Prüfung der Lagerungsstabilität im Schweinefutter wurden 3 verschiedene Chargen des Tylan-Prämix (1 : 3) (-Tylosin-Phosphat-) in Dosierung von 200 ppm 3 Monate lang zwei verschiedenen Temperaturen ausgesetzt. (Werksversuch, 1966).

Tab. 86

Charge	Temperatur	Tylosingehalt (ppm)		
		zu Vers.-beginn	nach 3 Monaten	%-aler Aktiv.-verlust
I	Zimmertemp.	201	182	= 9,5 %
	37° C	201	174	= 13,5 %
II	Zimmertemp.	190	174	= 8,42%
	37° C	190	168	= 11,6 %
III	Zimmertemp.	182	179	= 1,6 %
	37° C	182	167	= 8,3 %

A 4.) Eine Nachweismethode für Geweberückstände basierend auf der mikrobiologischen Wirksamkeit, wird im Dossier ausführlich beschrieben. Die Empfindlichkeitsgrenzen liegen wie folgt:

mageres Muskelfleisch	0,314 - 0,326	mcg/g
Fett	0,111 - 0,218	mcg/g
Niere	0,171 - 0,350	mcg/g
Leber	0,176 - 0,352	mcg/g
Herz	0,170 - 0,348	mcg/g
Haut	0,137 - 0,276	mcg/g
Blut	0,10	mcg/ml
Gewebe	} 0,2 (ppm)	mcg/g
Eier		
Milch	0,05	mcg/ml

Eine Methode zum Nachweis des Tylosins in Futtermitteln ist genauestens beschrieben, die Nachweisbarkeitsgrenzen sind aber nicht angegeben. Der Nachweis erfolgt mikrobiologisch mit *Sarcina lutea* ATCC 9341 als Testkeim.

A 5)a Nach Mc Guire et al. (1961) und Smith (1965) hat Tylosin ein überwiegend gram-positives Wirkungsspektrum. Gram-negative Keime werden nur ausnahmsweise beeinflusst (Vibrionen, Leptospiren), (Wood et al., 1961.) Eine Spezialindikation stellt die hohe Wirksamkeit gegenüber Mycoplasmen dar. (Duthie 1966.) Eine tuberkulostatische Wirkung ist in vitro nachweisbar. Sie tritt therapeutisch nicht in Erscheinung, da das Produkt ausschließlich in der Veterinärmedizin eingesetzt wird. Die von Pollard et al. (1962 und 1961) beobachtete Wirkung von Tylosin auf den Erreger der Psittakose und das Trachomavirus in Gewebekulturen hat sich klinisch bisher nicht bestätigen lassen.

Enterobacteriaceae besitzen nach Wick et al. (1966) eine hochgradige natürliche Resistenz gegenüber Tylosin. Das antimikrobielle Spektrum ist aus folgender Tabelle zu entnehmen:

Antimicrobial Spectrum of Tylosin in Vitro

Test organisms	Minimum inhibitory concentration, $\mu\text{g./ml.}$		Test method, dilution
	Time of reading, hours 18	40	
Bacteria:			
<i>A. aerogenes</i> ATCC 8306	>100	>100	Agar
<i>B. subtilis</i> ATCC 6533	0.39	0.39	Agar
<i>Br. abortus</i> A-4640-51	>100	—	Broth
<i>Br. bronchiseptica</i> NRRL B-140	100	>100	Agar
<i>Br. melitensis</i> M-5141-51	6.25	—	Broth
<i>Br. suis</i> S-4712-50	12.5	—	Broth
<i>C. diphtheriae</i> PW8M	0.1	—	Broth
<i>C. diphtheriae</i> 193M	0.2	—	Broth
<i>C. diphtheriae</i> 4631	0.1	—	Broth
<i>D. pneumoniae</i> Park I	0.2	—	Broth
<i>D. pneumoniae</i> Parker II	0.4	—	Broth
<i>D. pneumoniae</i> 5W	0.4	—	Broth
<i>D. pneumoniae</i> 7E	0.2	—	Broth
<i>E. coli</i> ATCC 4157	>100	>100	Agar
<i>K. pneumoniae</i> FDA K14	50	50	Agar
<i>Myco. asiaticum</i> ATCC 7992	3.13	3.13	Agar
<i>Myco. phlei</i> ATCC 355	0.39	0.39	Agar
<i>Myco. sp.</i> ATCC 607	—	0.2	Agar
<i>N. meningitidis</i> ATCC 6353	0.78	—	Broth
PPLO 295	< 0.09	—	Broth
PPLO 299	< 0.09	—	Broth
PPLO 455	< 0.09	—	Broth
<i>P. vulgaris</i> ATCC 9444	>100	>100	Agar
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 9027	>100	>100	Agar
<i>Sal. enteritidis</i> ATCC 9221	>100	>100	Agar
<i>S. lutea</i> ATCC 9341	0.2	0.2	Agar
<i>Sh. paratyphenteriae</i> 758	100	100	Agar
<i>Staph. albus</i> X21	0.78	1.56	Agar
<i>Staph. aureus</i> 209P	0.39	1.56	Agar
<i>Staph. aureus</i> 209P	0.78	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 209P (erythromycin resistant)	100	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 209P (penicillin resistant)	0.78	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 119*	1.56	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 1111*	1.56	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 1112*	1.56	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 1121*	0.78	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 1125*	0.78	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 1161*	1.56	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 1167A*	1.56	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 1187A	0.78	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> 11135A*	0.78	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> H283*	3.13	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> H294*	0.78	—	Broth
<i>Staph. aureus</i> H389*	0.78	—	Broth
<i>Str. pyogenes</i> C203	0.2	—	Broth
<i>Str. pyogenes</i> ATCC 10389	0.2	—	Broth
<i>Str. pyogenes</i> ATCC 10526	0.1	—	Broth
<i>Str. pyogenes</i> Clement	0.1	—	Broth
<i>Str. pyogenes</i> Keim	0.2	—	Broth
Fungi:			
<i>C. albicans</i> A17	>100	>100	Agar
<i>S. pastorianus</i> X52	>100	>100	Agar
<i>T. interdigitale</i> A19	—	>100	Agar
<i>T. rubrum</i> A20	—	>100	Agar

* Coagulase positive, hemolytic clinical isolates differing in phage lysis patterns.

(aus Dossier)

Zum Nachweis, daß Tylosin als Futterzusatz die Resistenzlage von Salmonellen nicht beeinflusst, infizierten Ridgway et al. (1966) Hühnerküken mit *Salmonella typhimurium* und setzten dem handelsüblichen Futter 1000 ppm Tylosintartat (enthaltend 840 mcg/mg Base) zu. ^{Nach} Rückisolierung zeigten die *Salmonella typhimurium*-Stämme vor und nach Tylosinverabreichung keine Resistenz gegen CTC oder Furazolidon. Der Tylosinzusatz in Höhe von 1000 ppm bewirkte eine Senkung der Mortalität und eine Verbesserung der Wachstumsrate.

Malin (1966) versuchte, die Wirkung von Tylosin auf Komponenten der Darmflora des Schweines (*Streptokokken*, *Laktobazillen*, *Hefen*) zu erfassen, und bestimmte gleichzeitig bei den isolierten Keimen die Resistenz gegen Tylosin und die Kreuzresistenz gegenüber anderen Macroliden und dem Lincomycin. Die Verwendung von Rectal-Proben führte zu dem Ergebnis, daß zwischen den Kontrollgruppen und den Tieren, die 10 bzw. 100 ppm Tylosinphosphat erhielten, keine signifikante Differenz in der Zusammensetzung der Darmflora bestand. Die Hefezahlen sanken während der Versuchsdauer gegenüber den Kontrollen geringfügig ab.

Die Verwendung von Rektalproben hat sich inzwischen als wenig geeignet zur Erfassung von Darmfloraver-schiebungen durch nutritiv verwendete Antibiotika erwiesen.

Alle resistenten Bakterienstämme zeigten gleichzeitig eine Kreuzresistenz mit anderen Makroliden und in geringerem Maße auch mit dem Lincomycin.

Unter der Voraussetzung, daß die MIC für resistente Stämme über 20 mcg/ml beträgt, wurde festgestellt, daß während der Versuchsdauer (8 Wochen) eine konstante Zunahme resistenter Laktobazillen bei den Testgruppen auftrat. Signifikante Unterschiede zwischen den Kontroll- und den beiden Versuchsgruppen bestanden allerdings nicht. Bezüglich der sich entwickelnden Streptokokkenresistenz bestanden ähnliche Verhältnisse.

Malin und Sillike (1966) untersuchten die Wirkung von niedrigen Tylosindosen in Beziehung zum Auftreten antibiotikaresistenter Bakterien des Menschen. Die Versuchsanordnung war ein Blindversuch, wobei eine Gruppe Erwachsener einer geschlossenen Gemeinschaft oral 20 mg Tylosin täglich erhielt. Die Versuchsdauer betrug 6 Monate. Während dieser Zeit war keine signifikante Änderung der Staphylokokken-, Streptokokken- und Laktobazillenzahl in den Faekalproben nachweisbar. Das Auftreten von Extremkeimen (Coliforme oder Hefen) wurde nicht beobachtet.

Bereits vor Versuchsbeginn waren resistente Staphylokokken nachweisbar, und die Häufigkeit solcher Bakterien blieb über die Versuchszeit in Kontroll- und Testgruppen identisch. Eine Kreuzresistenz zu anderen Macroliden, nicht jedoch zu Penicillin oder Lincomycin, wurde festgestellt.

In einer offenen Gemeinschaft (Krankenhaus), wo andere Antibiotika, nicht jedoch Tylosin, regelmäßig benutzt wurden, trat bei 336 Staphylokokken-Stämmen aus klinischem Untersuchungsmaterial (Rachen, Nase, Augen, Ohren, infizierte Wunden, Harn, Stuhlproben) nur in zwei Fällen eine Tylosinresistenz auf.

Da die resistenten Isolate von Stuhlproben stammten, schließen die Autoren, daß die Verwendung von Faekalproben zur Beurteilung von Resistenzproblemen nach niedrig dosierter Antibiotika-Verabreichung gerechtfertigt sei.

Die im Krankenhaus isolierten Stämme wiesen teilweise erhebliche Resistenzen gegen Penicillin, Erythromycin, Tetracycline, Lincomycin und Oleandomycin auf. Eine vollständige Kreuzresistenz gegen alle Macrolide war nicht nachweisbar.

Die beiden Untersuchungen ergaben nach Meinung der Autoren keine Hinweise darauf, daß nach oraler Verabreichung von Tylosin das Auftreten von Resistenzen gegen therapeutisch wichtige Antibiotika gefördert wird.

Eine partielle Kreuzresistenz ist in vitro zu anderen Macroliden und zum Lincomycin erwiesen. Sie besteht auch bezüglich Spectinomycin bei Mycoplasmen.

- A 5)b Die Resorption und Exkretion des Tylosins nach oraler Applikation von Tylosin-Base und Tylosin-Tartrat (50 mg/kg KG bezogen auf Reinsubstanz) wurde an Ratten untersucht. (Mikrobiologische Nachweismethode). Die Blutspiegel wurden nach 15 Min., 30 Min., 1, 2, 4, 5, 7 und 24 Stunden gemessen. Das Maximum der Blutspiegel wurde um die 2 Std. post applicationem erreicht. (0,1 - 1,35 mcg/ml). Bereits nach der 5 Std. lag die Blutkonzentration unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze (s. A 4)).

Bei 6 Hunden wurde nach oraler Dosis von 10, 25 und 50 mg Tylosin pro kg KG nach 2 1/2 Std. ein sehr unterschiedlicher Blutspiegel nachgewiesen, der keinen direkten Zusammenhang mit der verabreichten Dosis zeigt:

Tab. 89

Dosis (mg/kg)	Blutspiegel (mcg/ml) nach 2,5 Std.	
10	1.Hund: 0,57	2.Hund: <0,05
25	<0,05	3,30
50	2,30	2,70

In einem weiteren Versuch wurde daher an zwei Hunden über vier Wochen eine tägliche Dosis von 25 mg bzw. 100 mg Tylosin/kg KG verabreicht. Am 1., 15. und 29. Versuchstag wurde jeweils 7 x im Abstand von 1 Std. die Blutkonzentration bestimmt. Der Verlauf der Blutspiegelkurve beim selben Hund an den drei Untersuchungstagen ist in Abbildung 4 und Abb. 5 dargestellt:

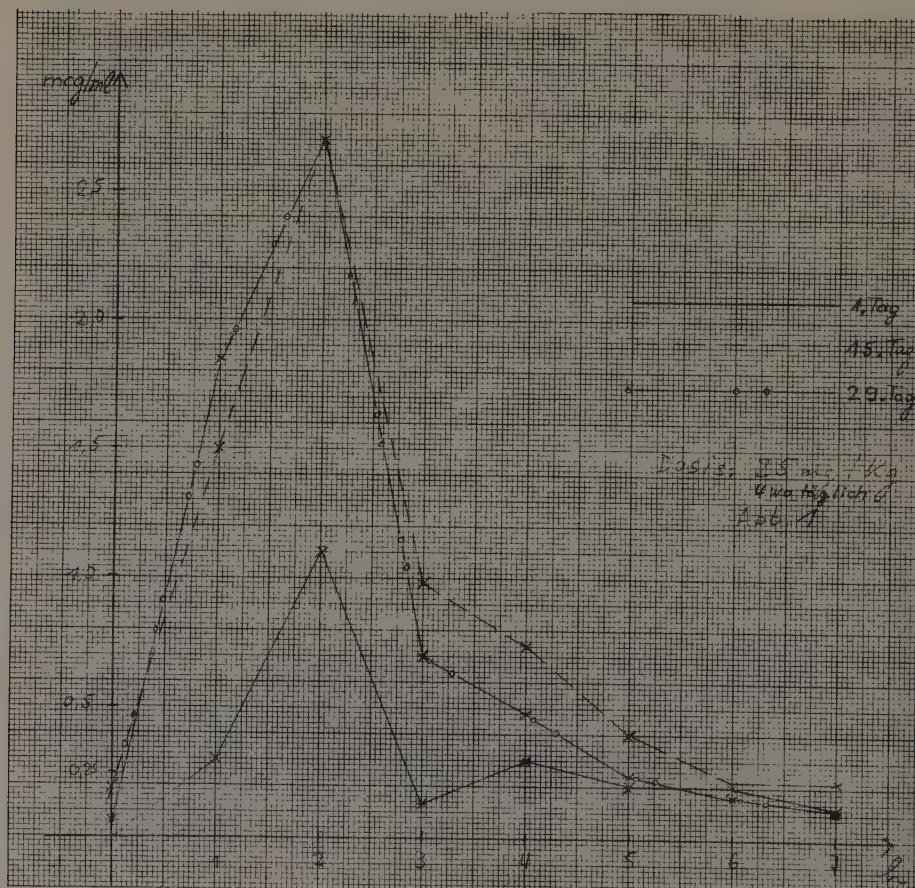
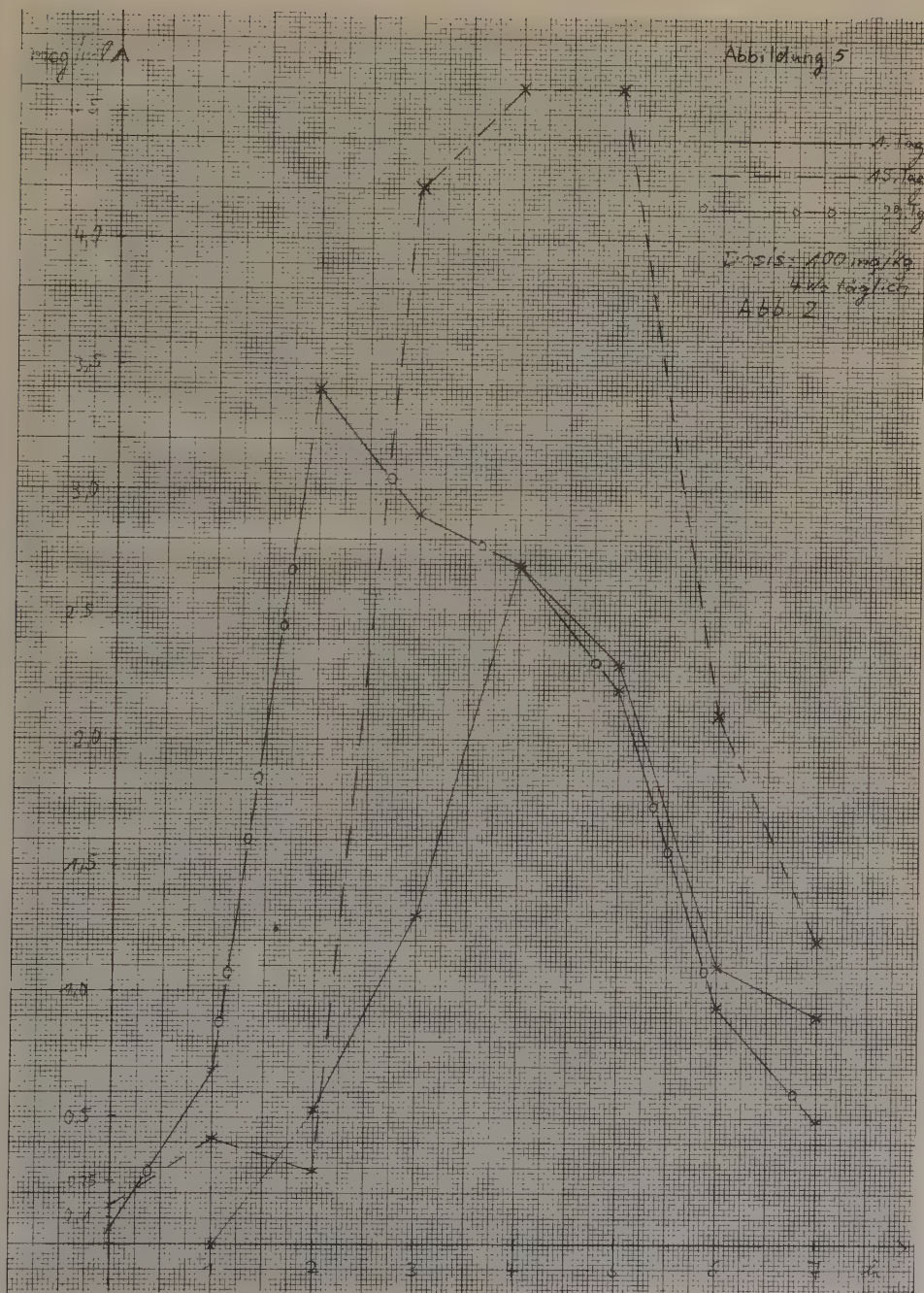


Abbildung 4



Aus den Abbildungen geht hervor, daß therapeutisch verwertbare Blutspiegel nach einer Dosis von 25 mg/kg KG nur zwischen der 1. und 3. Std. post applicationem (oral) auftreten. Erst nach 100 mg/kg KG ist über 6 Std. mit einer antibakteriell wirksamen Blutkonzentration zu rechnen. Der Ansicht des Autors, daß das schnelle Verschwinden des Tylosins aus dem Blut als Hinweis dafür gelten kann, daß die Substanz im Organismus nicht kumuliert, kann nicht zugestimmt werden, da nicht nachgewiesen wurde, daß Tylosin tatsächlich eliminiert wird. Die Untersuchungen wurden mit 3 x 8 Hunden bei einer Dosierung von 1, 10 bzw. 100 mg/kg KG wiederholt. Das Maximum war bereits nach 2 Std. erreicht.

Die Verteilung des Tylosins nach i.m. Injektion wurde an Kaninchen untersucht: (Tab. 90).

Tab. 90

Tierzahl	Tylosinverbindung u. Lösungsmittel Dosis (mg/kg KG)	Blutspiegel (mcg/ml) nach (Std.):						
		1	1,5	2	4	6	7	24
1	Tyl. - Tartrat, 5 %-ige Lösung 25 mg/kg	7.20		1.70	0.38		0.12	<0,10
2		4.70		1.50	0.33		<0.10 ⁺	<0.10
3	Tyl.-Tartrat, 5 %-ig in PEG-200 10 mg/kg	1.25		1.10	0.42	0.11		<0.10
4		0.96		0.94	0.26	0.14		<0.10
9	Tyl.-Tartrat, 5% Aktivität in PEG-200, 10mg/kg	1.40		>10.0†	0.20	0.13		<0.10
10		1.10		0.88	0.30	0.18		<0.10
4	Tylosin in 5%-iger Lösung, angesäuert mit HCl, pH 5,5 10 mg/kg		0.57		0.11		<0.05	<0.05
5			0.26		<0.05 ⁺		<0.05	<0.05
6			0.88		<0.05		<0.05	<0.05

+ = Aktivität

† = abweichender Wert; nicht beachtet.

Der Verlauf der Blutkonzentrationen ist aus Tab. 90 zu ersehen. Das Maximum war bereits nach 1 Std. erreicht. Nach 24 Std. waren keine nachweisbaren Blutspiegel mehr vorhanden.

An Hunden mit Duodenumfisteln wurde nachgewiesen, daß das Tylosin hauptsächlich im Darm resorbiert wird. Nach oraler Verabreichung wird ein Großteil der Substanz zerstört oder teilweise inaktiviert (Desmycosin). Beim Hund i.v. und bei der Ratte i.p. appliziertes Tylosin wird zu einem hohen %-Satz (Hund 13,7 % der verabreichten Dosis) mit der Galle ausgeschieden. Das Verhältnis Gallen- zu Serumspiegel variiert beim Hund zwischen 1233 und 3778 und bei der Ratte zwischen 143 und 266.

Beim Hund desselben Versuches wurden 25,2 % der Gesamtdosis im Harn wiedergefunden. Die Hauptexkretionswege des Tylosins im Organismus dürften Galle und Harn sein. Insgesamt wurden 38 % der verabreichten Dosis wiedergefunden. Die Halbwertszeit für das Tylosin im Hund wurde nach i.v. Applikation mit 48 Minuten bestimmt. Bei den vier verwendeten Hunden wurden $\emptyset$ 18,8 % der Gesamtdosis im Harn wiedergefunden, wobei bereits 15,7 % nach 2 Std. ausgeschieden waren.

3 Versuche mit Schweinen zum Rückstandsproblem wurden durchgeführt; die folgende Tabelle gibt Versuchsdaten und -Ergebnisse wieder: (Werksversuche)

Tab. 91

TZ	Beob.- zeit (Tage)	Absetz- zeit (Std.)	Tylosin		
			Dosis (ppm)	Gewebe- Spiegel	Nachweisgrenzen (mcg/g)
3	126	0	100	-) ⁺	Muskel - 0,326
					Fett - 0,111
					Niere - 0,171
					Leber - 0,352
					Herz - 0,170
					Haut - 0,137
2	74	0	100	-	Muskel - 0,326
					Fett - 0,160
					Niere - 0,171
					Leber - 0,176
					Herz - 0,300
2	105	0	1000	Ø 0,558	Muskel - 0,314
				mcg/g in	Fett - 0,218
				Lebergew.	Niere - 0,350
				sonst -	Leber - 0,332
2		48	1000	-	Herz - 0,348
2		0	500	-	Haut - 0,276
2		0	100	-	

)⁺ In der Hautprobe eines Schweines, sowie in 1 der 10 Schulterfett-Proben eines anderen Schweines wurde geringe Tylosin-Aktivität gefunden, die jedoch unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze lag.

Tab. 92

Versuchsdaten zu Rückstandsuntersuchungen an Schweinen:

Versuchs- - Nr.	Dosis (ppm)	Behandlungs- zeit (Tage)	Absetzzeit bis zur Schlachtung (Std.)	KG zu Versuchs- beginn (lbs)	Endgewicht (lbs)	Ø tägliche Tylosi- aufnahme/Tier (mg)
1	200	14	0	175	196	800
2 a)	100	105	0	107	200	a) 280
b)	500	105	0 und 48	107	200	b) 1175
c)	1000	105	0 und 48	107	200	c) 2550
3	500	55	0	103	190	1275
4	100	68	0 und 48	87	210	300
5	100	21	0 und 24	37	57	112
6	100	126	0	16	170	183
7	100	75	0	38	168	229

Die nachfolgende Tabelle 93 gibt die Ergebnisse dieser Rückstandsuntersuchungen an.

Tab. 93

Gewebe	Absetzzeit bis zur Schlachtung (Std.)	Gewebeproben mit Rückständen / untersuchter Proben von jedem der 7 Versuche (s. vorangehende Tabelle 92)						
		1	2*	3	4	5	6	7
Fett	0	0 / 3	0 / 2	0 / 3	0 / 3	0 / 3	0 / 2	0 / 3
	24							
	48				0 / 3	0 / 3		
Muskel	0	0 / 3	0 / 2	0 / 3	0 / 3	0 / 3	0 / 2	0 / 3
	24					0 / 3		
	48					0 / 3		
Haut	0	0 / 3	0 / 2	-	-	0 / 3	0 / 2	0 / 3
	24					0 / 3		
						0 / 3		
Niere	0	0 / 3	0 / 2	0 / 3	0 / 3	0 / 3	0 / 2	0 / 3
	24					0 / 3		
	48				0 / 3			
Leber	0	1 / 3	2 / 2*	0 / 3	0 / 3	0 / 3	0 / 2	0 / 3
			0 / 2**					
			0 / 2***					
	24		0 / 2*		0 / 3			
	48		0 / 2**					

(* = nur Gewebeproben der 1000-ppm-Gruppe der Versuchs-Nr.2

** = Gewebeproben der 500-ppm-Gruppe der Versuchs-Nr.2

*** = Gewebeproben der 100-ppm-Gruppe der Versuchs-Nr.2

- = keine Analyse durchgeführt worden)

Die Empfindlichkeitsgrenzen in den Geweben entsprechen denjenigen von Kapitel A 4.)

Aus der Tabelle geht deutlich hervor, daß nur nach Schlachtung sofort nach dem Absetzen in der Leber bei Dosierungen zwischen 1000 ppm und 200 ppm Rückstände nachgewiesen werden konnten.

Tab. 94

Tierart: Legehennen; orale Applikation von 50 ppm im Futter

Organe bzw. Gewebe	Nachweis- grenze (mcg/g)	Rückstände (mcg/g) nach Std. nach dem Absetzen des Antibiotikums								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
Muskel	0,2	0								
Leber	0,2	0								
Niere	0,2	0								
Fett	0,2	0								
Eier	0,2	0								

Tierart: Puten; Injektion von 12,5 mg Tylosin/Sinus

Muskel	0,2	0					x			
Leber	0,2	0,4	0				x			
Niere	0,2	0					x			
Fett	0,2	0,5			0		x			

x = 5 Tage Absetzzeit gefordert

Tierart: Puten; orale Applikation, 2 g Tylosin/Gallon Trinkwasser.

Muskel	0,2	0					x			
Leber	0,2	<0,5	0				x			
Niere	0,2	0					x			
Fett	0,2	>0,5	0				x			

x = 5 Tage Absetzzeit gefordert

Tierart: Rinder; i.m. Applikation, 200 mg/Cwt)^{xx}

Muskel	0,2	>1					0			x
Leber	0,2	>2					0			x
Niere	0,2	>5					0			x
Fett	0,2	>0,5					0			x
Milch	0,05	0					0			x

x = 8 Tage Absetzzeit gefordert

)^{xx} Meßgröße „Cwt“ unbekannt

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse von Rückstandsuntersuchungen bei Schweinen, Broilern, Legehennen, Puten und Kintern angegeben, sowie die daraus resultierende erforderliche Absetzzeit bis zur Schlachtung genannt: (Werkversuche), (nähere Angaben über ^{die verwendete} Tylosin-^(Verbindung) liegen dabei nicht vor). (Tab. 95)

Tierart: Schweine; orale Applikation von 100 ppm im Futter
(Applikationszeit ist nicht angegeben)

Organe	Nachweisgrenze (mcg/g)	Rückstände (mcg/g) nach Std. nach dem Absetzen des Antibiotikums							
		0	24	48	72	96	120	144	168
Muskel	0,2	0							
Leber	0,2	0							
Niere	0,2	0							
Fett	0,2	0							

alle Proben < 0,02 mcg/g

Tierart: Schweine; i.m. Applikation von 400 mg Tylosin/Cwt)^{xx}

Muskel	0,2	>1	0		x				
Leber	0,2	0,7	0		x				
Niere	0,2	>1	0		x				
Fett	0,2	0,1	0		x				

x = 4 Tage Absetzzeit gefordert

Tierart: Broiler; orale Applikation von 1000 ppm im Futter

Muskel	0,2			0		x			
Leber	0,2			0,4	0	x			
Niere	0,2			0		x			
Fett	0,2			0		x			

x = 5 Tage Absetzzeit gefordert

)^{xx} Meßgröße „Cwt“ unbekannt

s. S. 25+

Bergmann et al., 1960 legen einen Bilanzversuch für Hühner mit verschiedenen Tylosindosen und unterschiedlichen Applikationswegen vor. Aus Tab. 96 geht hervor, welcher %-Satz des verabreichten Tylosins im Harn und im Kot wiedergefunden wurden. Die Gesamtmenge des rückgewonnenen Tylosins liegt nur in einem Fall >50 % und beträgt mehrfach sogar <10%. Es besteht kein Unterschied zwischen den verschiedenen Dosierungen oder Applikationswegen. Für die stark variierende Rückgewinnungsrate wird in der angegebenen Literatur keine Begründung vorgelegt, und die Frage nach dem Schicksal der Substanz im Organismus ist weitgehend offen.

Tab. 96

Pharmacology of Tylosin in the Chicken

Percent Recovery of Total Administered Dose of Tylosin Tartrate in Urine and Feces

Dosage, mg/ kg	Route	Total dosage, mg	Totals				
			Urine, µg	Feces, µg	Urine, %	Feces, %	Total %
25	Intra- muscular	45.2	1122.4	817.0	2.5	1.8	4.3
		57.2	426.1	1028.9	0.7	1.8	2.5
		47.1	108.2	864.3	0.2	1.4	1.6
		49.6	3451.0	5865.1	6.9	11.8	18.8
		50.4	5534.8	16996.4	11.0	33.7	44.7
		52.5	5206.6	17680.6	9.9	33.7	43.6
100	Intra- muscular	150.0	10469.2	11860.8	7.0	7.9	14.9
		215.5	7844.3	16724.9	3.6	7.8	11.4
		170.5	11019.1	41387.6	6.6	24.3	30.7
		169.5	10800.8	1412.3	6.4	0.8	7.2
		243.0	9220.3	38968.6	3.8	16.0	19.8
		186.0	17601.1	12245.1	9.5	6.6	16.0
25	Oral	26.7	116.4	1512.7	0.4	5.6	6.7
		26.9	1546.6	5380.5	5.7	20.0	25.8
		26.2	72.7	8662.5	0.3	30.0	30.3
		20.0	158.5	4170.7	0.8	20.8	21.6
		21.1	62.2	4930.0	0.3	23.3	23.6
		21.0	13.3	3893.5	0.1	18.5	18.6
100	Oral	182.0	24281.5	114127.6	13.3	62.7	76.0
		104.5	10302.7	51691.9	9.9	49.5	59.3
		112.5	29485.0	26502.0	28.2	23.6	49.8
		106.8	2018.1	5648.3	1.9	5.3	7.2
		105.0	4090.6	18926.1	3.9	18.0	21.9
		101.5	2006.4	9400.5	2.0	9.2	11.2
250	Oral	592.5	27491.5	101927.9	4.6	17.2	21.8
		400.0	5803.2	83313.2	1.4	20.8	22.3
		352.5	23461.8	31598.4	6.7	9.0	15.6
		485.0	44865.3	152613.3	9.2	31.5	40.7
		425.0	28340.8	144052.0	6.7	33.9	40.6
		407.5	6832.2	62873.2	1.7	15.4	17.11

(aus Dossier)

Es wurde auch ein Bilanzversuch bei Schweinen vorgelegt, bei dem rund 6 % bzw. 60 % der applizierten Dosis wiedergefunden wurde. Das sind ähnliche Prozentsätze wie bei den Versuchen an Hühnern. Über den Verbleib der restlichen Substanz werden keine Angaben gemacht.

A 5)c Die Wirkung des Tylosins auf Blutdruck, EKG Standard-Ableitung II, Darmmotilität und Respiration wurde an sechs anästhesierten Hunden (150 mg Natriumphenobarbital /kg KG, i.v.) geprüft. Es wurden i.v. 10 bis 40 mg Tylosin-Base / kg KG injiziert. (Tylosin war in etwas HCl gelöst).

Nach allen Dosen zeigte sich ein Abfall des mittleren Arteriendruckes in Abhängigkeit von der Dosierung um 13 - 15 % nach 10 mg/kg KG und 20 - 40 % nach 40 mg/kg KG. Die Dauer der Blutdruckdepression war individuell unterschiedlich (vorübergehend bis 1 Std. oder länger).

Die Respirationsrate war bei den meisten Hunden unverändert, die Herzfrequenz blieb ebenfalls unverändert. Bei 1 Hund (40 mg/kg KG) zeigte sich im EKG eine Erhöhung der T- und S-Zacke.

Bei der Mehrzahl der Hunde (Ausnahme 10 mg/kg) war eine Anregung der Duodenalmotilität über 10 - 25 Min. nachweisbar. Bei einem Tier (20 mg/kg KG) zeigte sich eine Erschlaffung des Duodenums und bei einem 2. Hund (40 mg/kg KG) folgte auf die Erschlaffung eine deutliche Stimulation. Das Tylosin hat in diesen pharmakologischen Untersuchungen eine identische, nur graduell schwächere Wirksamkeit als das Erythromycin gezeigt.

A 5/d Akute Toxizität

Anderson et al. (1966), Werksversuche, untersuchten in Versuchen mit Mäusen, Ratten und Hunden die akute Toxizität des Tylosins. Da Tylosin-Base schwer wasserlöslich ist, wurde für die Injektionen Tylosin in Acacia (5 %) gelöst bzw. →

Salze des Tylosins verwendet. Aus folgender Tabelle gehen die Dosierungen, sowie Tieranzahl und Todesfälle bzw. Angaben der LD_{50} hervor (Tab.97).

Orale Tylosin-Verabreichung bewirkte selbst in höchstmöglichen Dosen bei keinem der Tiere den Tod. Daher war die Feststellung der LD_{50} nicht möglich.

Die Mäuse reagierten auf intraperitoneale Verabreichung mit Stimm- und Abwehräußerungen wie bei einem starken Reiz oder Schmerz. 9 von 10 Mäusen starben nach der Injektion (i.p.) durch progressive Depression und Entkräftung. Bei den Hunden (2 Tiere) bestanden die Reaktionen in Salivation, Vomitus und Defäkation innerhalb von 2 Std. post applicationem.

Tab. 97

Acute toxicity of tylosin and its salts for the mouse, rat, dog:
examples from individual experiments on various production lots.

Form	Species	Route	Doses (mg/kg)	No. dead/ No. used	LD ₅₀ ± S.E. (mg/kg)
Tylosin	Mouse	O ¹	5000	0/10	> 5000
		SC ²	2500	0/10	> 2500
		IP ³	400-800	0/10-9/10	594.1 ± 32.0
"	Rat	O	5000	0/10	> 5000
"	Dog	O	200 ⁵ -800 ⁶	0/ 2-0/ 2	> 800
Tylosin hydrochloride	Mouse	IV ⁴	400-800	0/ 5-3/ 5	581.7 ± 35.2
" lactate	"	IV	400-620	0/ 5-3/ 5	588.8 ± 46.2
" tartrate	"	IV	450-700	0/10-8/ 9	588.9 ± 24.1
		SC	1000-2000	0/10-9/10	1354 ± 73.0
		O	4000-6200	0/10-2/10	> 6200
" tartrate	Rat	IV	450- 900	0/10-10/10	ca. 695
" "	"	IP	620-2500	0/10- 1/10	> 2500
" "	"	SC	1000-3000	0/10- 4/10	> 3000
" "	"	O	4000-6200	0/10- 1/10	> 6200

¹O = Oral

²SC = Subcutaneously

³IP = Intraperitoneally

⁴IV = Intravenously

5 = +3 hr post dosage one dog salivated, then defaecated.

6 = With 1 dog vomiting occurred +35 min post dosage, and defaecation at +2 hr.

The 2nd dog salivated and defaecated at 1 hr 40 min and vomited at +2 hr.

Tylosin-Phosphat	Maus	i.v.	LD ₅₀ = ca. 325 (mg/kg KG)
		i.p.	" = ca. 400 "
		s.c.	" = ca. 625 "
	Ratte	i.p.	" = ca. 800 "
		s.c.	" = ca. 3250 "

Die folgenden Untersuchungen zur Prüfung der akuten Toxizität wurden bei Puten vorgenommen: (Werksversuche) *Tab. 98*

Tierart	Haltung	Applikation
Puten (weiße) 4 Wo alt, Ø 350 g KG	Batterie	Tiere in der Nacht vor der Applikation ohne Futter ; nach der 1-maligen Behandlung 7 Tage Beobachtungszeit; Überlebende dann getötet und seziert. Applikation peroral mit Sonde (Menge ca. 10 ml) Applikation s.c. (Menge 1,0 ml) Dosis steigernd bis LD ₅₀

Ergebnis:

orale LD₅₀ = 6,7 g/kg KG

s.c. LD₅₀ = 272 mg/kg KG

Wirkung der hohen Dosen: Gleichgewichtsstörungen,
Schläfrigkeit,
Hängenlassen von Kopf und Flügeln,
Dyspnoe

Bei oraler Applikation: intestinale Störungen

Bei s.c. Applikation : lokale Irritation und Ödembildung

Desmycosin, ein Metabolit des Tylosins, wurde aus dem Harn von Ratten und Hunden isoliert, welche täglich Tylosin erhalten hatten (Werksversuche, Worth, H.M.)

Im Vergleich zum Tylosin wurde die akute Toxizität des Desmycosin bei Mäusen geprüft: (s.Tabelle 99)

Die Toxizität des Desmycosins ist nicht sehr unterschiedlich von derjenigen des Tylosins.

Tab. 99

Applika- tion	Desmycosin		Tylosin-Tartrat
	- Base (in verd.HCl)	- Tartrat	
	LD ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ mg/kg
oral	>5000 (LD ₀)	>5000 (LD ₀)	>5000 (LD ₀)
s.c.	1593	1706	1354
i.p.	483	-	-
i.v.	-	323	(ca. 475)

- = keine Angaben vorhanden

Zur subakuten Toxizität berichten Anderson et al. (1966)
über 2 Ratten- u. 2 Hundeversuche

1) Tierart: Ratten mit $\varnothing$ 80 - 100 g KG (Tab. 100)

Tierzahl u. Geschl.	Appl.-art u. -zeit	Dosis (mg/kg KG)	injiz. Substanz
5 ♀	s.c.	10	Tylosin-Base- Suspension in 5 % Acacia
5 ♀	tägl.,	25	
5 ♀	1 Mo-	50	
5 ♀	nat	100	

Gewichtszunahme: Selbst bei 100 mg/kg hatten die
Ratten noch 77 g zugenommen;

Futteraufnahme dieser Gruppe täglich $\varnothing$ 15,1 g

Sektion: Makroskopische und mikroskopische Unter-
suchungen o.B.

2) Tierart: Ratten, $\varnothing$ 80 - 100 g KG (Tab. 101)

6 ♂ + 6 ♀	s.c.	Gr.		Tylosin- tartrat
		o	I	
6 ♂ + 6 ♀	tägl.,	100	II	
6 ♂ + 6 ♀	28 Ta-	250	III	
6 ♂ + 6 ♀	ge	500	IV	
6 ♂ + 6 ♀		1000	V	

Nebenerscheinungen:

Gr. III, IV und V: Durchfall in 1. Woche bei fast
allen Tieren, in späterer Zeit
alternierend weicher Kot.

Gr. II : Teilweise, alternierend weicher
Kot.

Gr. II : 1 ♀ Tier starb an Unterernährung.

Gr. IV : 1 ♂ Tier starb (subcutane Hämorrhagien und Ödeme, leichtes Lungen-
ödem, Hydrothorax).

Fast alle Versuchstiere zeigten schorfige und narbige Veränderungen an den Injektionsstellen (saurer pH der Injektionslösung als Ursache angenommen).

Sektion: Histologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen von Organen waren bei allen Tieren o.B.

3) Tierart: Hunde (2 ♀; =(1) u. (2)) Tab. 102

Applikation u. Beobach- tungszeit	Dosis (mg/kg KG)	applizierte Substanz
oral	25 (1)	Tylosin-Base in Gelatinekapseln
1 x täglich		
30 Tage	100 (2)	

(Vor dem Versuch, während und am Ende des Versuches wurden Blut- und Harnproben genommen).

Wirkung:

Die Tiere zeigten gutes Allgemeinbefinden.

Laborwerte:

Außer Hämaturie bei einer Hündin und Albuminurie, o.B.

Sektion:

Makro- und mikroskopisch alle Organe o.B. Ausnahme

Harnblase: leichte Cystitis bei beiden Hunden.

4) Tierart: Hunde (1 ♂ und 1 ♀) Tab. 103

oral	25 x 2	Tylosin-Reinsubstanz in Kapseln
2 x täglich	(=50/Tag)	
25 Tage	.	

Wirkung: o.B., bis auf geringe Albuminerhöhung im Harn des Rüden.

Die Dosierung bei den Hunden entspricht einem Futterzusatz von jeweils 1000, 4000 bzw. 2000 ppm Tylosin.

Tab. 104

Tierart	Applikation u. Beob.-zeit	Dosis (mg/kg KG)	Gruppe
Hunde (16 Beagles + 16 Bastarde) nach Geschlecht gruppiert	oral	1	I
	täglich	100	II
	310 Tage	200	III
		400	IV
u. 4 + 4 Kontrollen		-	V

Wirkung: Versuchsverlauf ohne Zwischenfälle, gutes Allgemeinbefinden,

jedoch Gr. III und IV: Salivation, Vomitus, Diarrhoe

Laborwerte: Blut: Haematokrit, Hämoglobingehalt und *Erythro-*

Zahl, Differentialblutbild; Blutgerinnungszahl und Blutsenkung, sowie Rest-N-Gehalt und Zuckerspiegel.

Harn: Zucker und Eiweißgehalt, ^{Alle Laborwerte} waren ohne auffallende Veränderungen. Die rectale Darmflora wurde hinsichtlich ihrer Zusammensetzung während der Tylosinzufütterungszeit überwacht; es wurden

keine wesentlichen Verschiebungen beobachtet.

Tab. 105

Katzen (3 ♂, 1 ♀)	s.c. täglich, 90 Tage	200 (mg/kg KG)	ab 38. Versuchstag wurde der Injektions- lösung 10 mg/ml Na- citrat als Puffer dazugegeben.
2 ♀ + 2 ♂ Kontrolltiere			

Bei 1 ♂ Versuchstier wurde die Behandlung am 47. Tag abgebrochen, weil der Kater starke Salivation zeigte und schwierig zu behandeln war. - Nach experimentellem Drehnystagmus war unter Tylosin die Normalisierungszeit leicht verlängert. Der Gehörreflex war normal. Keine Ataxie; sicheres Aufkommen auf 4 Pfoten nach Fall aus ca. 1 m Höhe.

)* Leukozytenzahl

Versuch zur subakuten Toxizität des Tylosin-Tartrats bei Schweinen. Tab. 106

Tierzahl	Applikation und -dauer	Dosis (mg/kg KG)	Wirkung Beobachtet wurde, ob Mattigkeit, Diarrhoe oder Inappetenz auftraten; Leberfunktionstest und Sektion
1	oral per Sonde	25	Es wurden nur Diarrhoen beobachtet, welche bei den höheren Dosierungen schwere Verlaufsform mit Rectalprolaps zeigten. Leberfunktion (Bromsulfalein- Retentionstest) und histopathologische Veränderungen waren nicht in Zusammen- hang mit der Tylosingabe zu bringen.
1	14 Tage	25	
2	21 Tage	500	
2	7 Tage	800	
1	14 Tage	800	
1	21 Tage	800	
2	7 Tage	1000	
1	14 Tage	1000	
1	21 Tage	1000	

Tab. 107

Tierart	Vers.- gruppe	Dosis (ppm)	Applikations- art u.-zeit	Wirkung
Schweine	I	40	oral	)++
4 Tiere/	II	100	15 Wochen	
Gruppe	III	500		
5 Wo alt	IV	1 000) ⁺		
	V	- (K)) ⁺		

)⁺ In diesen Gruppen wurde zu Versuchsende eine ophthalmoskopische Untersuchung durchgeführt, sowie das Hörvermögen getestet.

)⁺⁺ Die Laborwerte zeigten keine auf Tylosin zu beziehende Änderung an. (SGOT, SGPT, Bromsulfalein-Retention, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Blutsenkung und Prothrombinzeit; Blutzucker, Rest-N, Kreatinin-Clearance).

Sofort und 48 Std. nach dem Absetzen wurde jeweils ein Teil der Tiere geschlachtet, seziiert und histologisch-pathologisch bzw. auf Rückstände untersucht. Es wurden keine Unterschiede zwischen Test- und Kontrolltieren festgestellt, ausgenommen Rückstände in der Leber von Gruppe IV (= bei 2 Tieren : 0,5 mcg/g Lebergewebe) und diese auch nur bei der sofortigen Schlachtung ohne Absetzzeit.

Die Wirkung der Tylosin-Base, gelöst in Propylenglycol, wurde nach i.m. Injektion beim Schwein geprüft:

Tierart: Schweine (2 Tiere / Gruppe)

Tab. 108

Applikations- art u.-zeit	Dosis (ppm)	Wirkung
i.m.	50	Keine Mortalität , keine Nebenwirkungen
1-malig	100	
	200	vorübergehend Diarrhoe, sonst o.B.
	400	
		LD ₅₀ = 400 mg/kg KG

Im folgenden Versuch wurde die Wirkung der Tylosin-Base in Form des Tylan^R-200 nach parenteraler Injektion beim Kalb untersucht: (Tylan^R-200 = 200 mg Tylan-Base/ml der Lösung Propylenglycol 50 % und Benzylalkohol 4 %) Tab. 109

Tierart	Applikationsart u.-zeit	Dosis (mg/lbs KG)	Untersuchungskriterien
Kälber (Hereford) 6 Tiere Ø 340 - 490 lbs KG	1.m. täglich , 10 Tage, verschiedene Injektionsstellen	20 (2 Kontr.)	Erythrozyten- und Leukozytenzahl am 0., 3., 6., 10. Versuchstag, sowie am 7. Tag nach der letzten Injektion. Messungen der Körpertemperatur täglich ab 3 Tagen vor bis 7 Tage nach dem Versuch.

Ergebnis: Einige der Tiere zeigten eine leichte Leukozytose.

Kühen wurden mit Tylosin-Tartrat im Futter behandelt: Tab. 110

Tierart	Tierzahl/ Gruppe x Wiederhlg.	Haltung	Dosis (ppm)	Appl.- art u. -zeit	Futterart
Kühen (White Rock) 1 Tag alt	10 x 2 10 x 2 10 x 2 10 x 2 10 x 2	Batterie	-(K) 200 500 1000 3000	oral tgl. 18 Wo	in ersten 9 Wo Broilergrundfutter mit bzw. ohne AB Ab 10. Wo Junghennen- futter mit bzw. ohne Antibiotikum

Untersuchungskriterien:

Nach 7. und 15. Woche : Hämatologische Untersuchungen (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Differential-Blutbild, Thrombozytenzahl, Blutsenkung, Gerinnungszeit)

In der 8. und nach der 18. Woche wurden je 5 Tiere jeder Fütterungsgruppe getötet und seziiert. Gewichte von Leber, Herz, Pankreas, Milz, Gonaden und Kamm wurden festgestellt. Diese Organe sowie Lunge, Niere, Bursa Fabricii, Thymus, Drüsen- und Muskelmagen, Dünn- und Dickdarm wurden histologisch untersucht.

Ergebnis : Es waren keine auf die Behandlung beziehbare Wirkungen festzustellen. Bestes Wachstum zeigte die Gruppe mit der Dosis von 3000 ppm Tylosin-Tartrat.

Mit Schweinen wurde ein 2 1/2 Jahre dauernder Generationsversuch durchgeführt:

Tab. 111

Tierart	Applikationsart u.-zeit	Dosis (ppm)	zusätzliche Versuchsbedingungen
Schweine ♂ Absetzalter 15 Vers.- + 15 K.- Tiere	oral während der Geschlechts- zyklen	100 - (K)	Nach Absetzen der Würfe erhielten die Sauen einen Östrus lang kein Antibiotikum zugefüttert Kreuzungssystem: 3 ♂ (Wurfgeschwister) x ♀ der 3 ersten Würfe beider Gruppen; 2 ♂ der gleichen Gruppe wie oben x ♀ der 4. Würfe

Ergebnisse: Keine negativen Nebenwirkungen bezüglich der Tylosin-Zufütterung. Konzeptionsrate im 1. Östrus: annähernd gleich bei beiden Gruppen; Anzahl der Jungen/Wurf und auch Anzahl der abgesetzten Ferkel/Wurf war bei den Kontrollen etwas größer; aber das 3-Wo-Gewicht der Ferkel war in den Versuchsgruppen höher.

Zur chronischen Toxizität unternahmen Anderson et al. (1966) Versuche mit Ratten, Hunden und Katzen. (Tab. 112)

Tierart	Tierzahl u. Geschlecht	Applik.u. Beob.-zeit	%-uäler Tylosinanteil im Futter	Gr.
1) Ratten	3 ♂ + 3 ♀	oral	- (Kontr.)	I
24 Tiere	3 ♂ + 3 ♀	täglich,	0,1	II
Ø 80 -	3 ♂ + 3 ♀	17 Mon.	0,3	III
100 g KG	3 ♂ + 3 ♀	(ca. 515 Tg.)	1,0	IV

Wirkung: Wachstum aller Gruppen gleich stark; Futteraufnahme der höher dosierten Gruppen geringer

Gr. II: 1 ♂ Tier starb am 502. Versuchstag (Autolyse)

Gr. III: 1 ♀ Tier starb am 442. Versuchstag an Unterernährung.

Sektion: (der übrigen Tiere): In 12 Fällen Schilddrüsenhypertrophie (2 Kontrollen dabei)

In 3 Fällen fettige Leberveränderung

In 8 Fällen fettige Nierendegeneration (dabei 2 Kontrollen).

Sonst o.B.

Tab. 113

2) Ratten	4 x 6 ♂ + 4 x 6 ♀	oral	-	I
213 Tiere	4 x 6 ♂ + 4 x 6 ♀	täglich, 2 Jahre	0,001	II
21-23 Tg alt	4 x 6 ♂ + 4 x 6 ♀		0,01	III
	4 x 6 ♂ + 4 x 6 ♀		0,1	IV

Von den 213 Ratten überlebten bis zu Versuchsende 102 Tiere. Die meisten Verluste betrafen die Kontrollgruppe. Für alle 4 Gruppen des Versuches gilt, daß auffallend viele Todesfälle im letzten Versuchsabschnitt 548. - 742. Tag (letztes Halbjahr) zu verzeichnen sind;

im ersten Halbjahr dagegen gab es eine Zeit (92. - 182. Tag) in der gar keine Todesfälle auftraten.

In der Kontrollgruppe waren auffallend viele Tiere an Pneumonie erkrankt (unbrauchbares Versuchstiermaterial)

Auch bei den Versuchstieren waren Pneumonie und Lungenödeme verhältnismäßig häufig zu verzeichnen. Neben den Lungenaffektionen sind besonders die Nierenbefunde bemerkenswert, wobei Fetteinlagerungen, Nierenzylinder, Vernarbungen und Regenerationen, Verkalkungen und Epithelproliferationen die Hauptbefunde waren.

Tab. 114

3) Tierart: Ratten	(Versuchsbedingungen wie im 2. Versuch zuvor)	
	Tierzahl pro Gruppe	%-Anteil des Tylosins im Futter
60	-	I
60	0,01	II
60	1,0	III

Dieser Versuch wurde gleichzeitig auch als Generationsversuch ausgesetzt:

10 ♀ und 5 ♂ der Kontrollen und der Gruppe II wurden zur Zucht bestimmt (2 ♀ + 1 ♂) und deren Nachkommen mit 21 Tagen getötet. Die Muttertiere wurden 7 Tage später erneut zur Paarung gegeben; der 2. Wurf wurde für Wachstums- und Generationsversuche verwendet.

Wirkung:

In diesem Versuch lagen ähnliche Sektionsbefunde vor wie im vorherbeschriebenen, mit dem Hauptgewicht auf

auf Lungen-, Nieren- und Leberaffektionen. Bei der Leber spielten vor allem Verfettungen eine große Rolle.

Die Überlebensrate war wieder bei den Kontrollen am niedrigsten.

Bezüglich der Fruchtbarkeit, Trächtigkeit, Lebensfähigkeit und Laktation waren zwischen der Kontrollgruppe^(I) und der Versuchsgruppe^(III) mit 1,0 % Tylosin im Futter keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Langzeitversuch mit Hunden:

Tab. 115

Gruppe	Tier zahl	Geschl.	Applikations- art u.-zeit	Dosis (ppm)	Wirkung
I	4	♂	-	-(K)	Die Überlebenden hatten an KG zugenommen und zeigten keine Absonderheiten. Hämatologische (A) und klin.-chemische (B) Untersuchungen waren o.B.
II	4	♂	oral	1	Keine signifikante Gewichtsverbesserung; Versuchstiere zeigten gleichen äußerlichen Eindruck wie Kontrollen. (A) u.(B) o.B.
III	3	♂	310 Tage	10	Keine signifikante Gewichtsverbesserung, gelegentlich Diarrhoe und Vomitus, sonst wie Gr.II; (A) und (B) o.B.
IV	3	♂	310 Tage	100	Vor allem Gewichtszunahmen, im Übrigen wie Gr. III
V	2	♂	156 Tage	200	(A) o.B.; (B) o.B. außer bei 2 ♀: Erhöhung der Bromsulfaleinretention. 1 ♀ zeigte Meteorismus u. starb nach 6 Fütterungswochen. Die übrigen 3 Tiere entwickelten sich normal; bedingt Salivation, gelegentlich Diarrhoe und Vomitus; (A) und (B) o.B.
VI	2	♂	156 Tage	400	Keine Gewichtsabnahmen, normales Erscheinungsbild, Gehör zufriedenstellend, bedingt Salivation, gelegentlich Diarrhoe und Vomitus. (A) o.B.; (B) o.B. außer bei 1 ♀: Erhöhung der Bromsulfalein-Retention.

Aus den angegebenen Langzeitversuchen und Generationsversuchen^{ergeben} sich keine Anhaltspunkte für eine cancerogene und teratogene Wirkung des Tylosins.

Zum Nachweis einer eventuellen Sensibilisierung durch Tylosin wurde Meerschweinchen s.c. oder i. p. jeweils 2, 4, 7, bzw. 10 mg/kg Tylosin-HCl appliziert (Werksversuch). Alle Dosierungen zeigten eine erhebliche Toxizität, die mit der Penicillin-Toxizität für das Meerschweinchen verglichen wird. Die überlebenden Tiere wurden nach einer Woche (s.c.) bzw. nach 5 Wochen (i.v.) erneut mit 10 mg Tylosin-HCl/kg KG bzw. 5 mg Tylosin-HCl/kg KG behandelt. Symptome einer Anaphylaxie traten nicht auf, innerhalb von 3 Wochen starben aber^{von} insgesamt 10 bzw. 17 Versuchstieren 10 bzw. 9 Meerschweinchen.

A 5) e Die Kompatibilität des Tylosins nach Ergebnissen in Fütterungsversuchen bei Schweinen ist mit Kupfer, Arsanilsäure-Derivaten und Hygromycin B gut. Es fehlen Versuche mit anderen Therapeutika. - Tylosin in therapeutischer Anwendung ist nicht verträglich mit Streptomycin bei Gänsen.

A 5) f Angaben über Abbaumöglichkeiten des Tylosins in der Umwelt liegen im Dossier nicht vor.

B Fütterungsversuche - Schweine - Tylosin

Die Verwendung des Tylosins als Futteradditiv wird nur für die Schweinefütterung beantragt. Die Schweineversuche sind allerdings nur teilweise mit Tylosin-Phosphat durchgeführt worden, das als Futteradditiv tatsächlich eingesetzt werden soll. In einem Teil der Versuche wurde Tylosin-Lactat und Tylosin-Tartrat verwendet.

Von den insgesamt 43 angeführten Fütterungsversuchen mit Mastschweinen zeichnen sich 36 Arbeiten durch vollständige Angaben

bezüglich Versuchsbedingungen und -verlauf aus. Sie sind voll auswertbar und lassen alle eine gute Wirkung des Tylosinfutterzusatzes auf die Gewichtsentwicklung erkennen. Die Futterverwertung ist gegenüber den Kontrolltieren nicht in allen Fällen deutlich verbessert. Die besten Effekte bringt im allgemeinen die Dosierung von 40 und 20 ppm im 1. und 2. Mastabschnitt, bzw. von 40 und 20 und 10 ppm im 1., 2. und 3. Mastabschnitt. Versuchsbeispiele sind in den Tabellen 116 - 118 aufgezeichnet. 1 weiterer Versuch ist mitangeführt, in dem deutlich zum Ausdruck kommt, daß die Tylosinzufütterung über die ganze Mastdauer zur Wirkung kommt und daß ein zu frühes Absetzen des Antibiotikums den anfänglich positiven Effekt wieder völlig aufheben kann. In 4 Versuchen wird Tylosin alleine oder in Kombination mit Streptomycin verglichen: Die Ergebnisse zeigen eine gleichwertige bis gesteigerte Wirkung des Kombinationspräparates gegenüber der alleinigen Tylosinwirkung. (s.Tab.119)

In 2 Versuchen werden SPF - Schweine eingesetzt. Hier fällt auf, daß im 2. Mastabschnitt (ca. 45 - 88 kg KG bzw. - 65 kg KG im 2. Versuch) keine Verbesserungen von Wachstum und Futterverwertung gegenüber den Kontrolltieren zu verzeichnen sind, während die Unterschiede im 1. Mastabschnitt (18 - 45 kg KG) mit $P < 0,01$ statistisch signifikant gesichert waren. (Anfangsgewicht 18 kg , Dosis 20/10 ppm Tylosin, Fütterung bis zu 88 bzw. 65 kg KG .) Auf eine mögliche Erklärung dieser Versuchsergebnisse wird im Dossier nicht eingegangen.

In 2 Versuchen ist die Futterverwertung der Kontrolltiere sehr gut, so daß von daher kein Unterschied zu den Versuchstieren mehr zu erwarten ist.

1 Versuch arbeitet ohne Null-Kontrollgruppe.

In 2 Versuchen scheint es sich um keine Normalaufzucht zu handeln: 1. Versuch: Saugferkel mit einem Anfangsgewicht von

2,9 lbs haben ohne Tylosinzufütterung nach 13 1/2 Wochen nur 55,8 lbs KG erreicht, die Versuchstiere dagegen weisen dazu Körpergewichte von 85,3 und 82,4 lbs auf ($\approx$ + 50 %).

2. Versuch: Ähnliche Verbesserungen sind bei den Test-Schweinen des anderen Versuches zu finden: Hier wiesen die Kontrolltiere mit einem Anfangsgewicht von 28,1 lbs nach 17 Wochen ein Endgewicht von 97,9 lbs auf; die Testschweine wogen um 52 % und 50 % mehr.

Außer den Fütterungsversuchen mit Mastschweinen sind im Dossier die Ergebnisse von 3 Versuchen mit Zuchtsauen beschrieben: Bei Dosierungen von 100 und 200 ppm Tylosin an Sauen während der Brunft, Gestation, Geburt und Laktation wurden die Lebendgeburten, die Überlebensraten der Ferkel, die Gewichtszunahmen bis zum Absetzen bzw. die Zahl der abgesetzten Ferkel beobachtet und mit Kontrollen verglichen. Bei allen diesen aufgeführten Punkten wirkte sich die Tylosingabe an die Muttertiere positiv auf die Ferkel aus.

1 Arbeit gibt die Ergebnisse von Untersuchungen an 291 Würfen wieder, worin zum Ausdruck gebracht wird, daß bei gleichbleibender Dosis ante und post partum kein positiver Effekt hinsichtlich Überlebensrate und Gewichtsentwicklung der Saugferkel sichtbar wird; wird hingegen 5 Tage ante und 3 Tage post partum 250 mg/Muttertier und Tag gegeben und sodann in den folgenden 18 Laktationstagen auf 500 mg/Muttertier und Tag übergegangen, so konnten die Unterschiede in obengenannten Parametern zu den Kontrollen statistisch z.T. als hochsignifikante abgesichert werden.

Ein Schönheitsfehler der meisten Versuche ist, daß Angaben über das Vorhandensein von Mycoplasmeninfektionen in der Herde fehlen.

Tierart: Schwein

Tab. 116

Tiermaterial		Versuchsbedingungen					Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen	
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)) [*]	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirks- zeit	Futter- verwer- tung	und Allgem.-Daten
4 x 3	-	18 Tage 8 lbs	20	früh abge- setzt, aber adaequates Futter wei-	Gruppen- haltung, Selbst- fütterung	38 Tage	+ 53,9	-	+ 0	K: ø tägl. KG- Zunahme: 0,39 lbs FV: 1,85
4 x 3			-(K)							
4 x 2		21 Tage 11 lbs	20	terhin; Ferkelstar- terfutter, handelsübl.		35 Tage	+ 45,1		+ 3,65	K: ø tgl. KG- Zunahme: 0,51 lbs FV: 1,92
4 x 2			-(K)							
6 x 2		25 Tage 14 lbs	20			34 Tage	+ 23,6		+ 5,98	K: ø tägl. KG- Zunahme: 0,55 lbs FV: 1,84
6 x 2			-(K)							
3 x 2	-	38 lbs	40/20	Schweinemast- futter 16 % Protein, bei	Gruppen- haltung	6 Wo	+ 33	1.-6. Wo	+ 1,52	K: ø tägl. KG- Zunahme: 1,31 lbs FV: 3,28
3 x 2		38 lbs	20/10	ca. 100 lbs KG Wechsel zu 13 % Protein		14 Wo	+ 15		+ 0,91	
3 x 2		38 lbs	-(K)							

)* Tylosin

Tierart: Schwein

Tab. 117

Tiermaterial			Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserg.)			Kontrollen und Allgem.-Daten
Tierzahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)) *	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs- zeit	
50 (Gr. 1)	-	27,4 lbs	20 10	handelsübl. Schweinemast- futter	Gruppen- haltung	46 Tage in wei- teren 58 Tag.	+ 14,75 +13,75	1.-7. Woche	K: nach 46 Tagen tägl. KG-Zunah- me: 1,22 lbs FV: 2,37
50 (Gr. 2)			50 -			46 Tg. in wei- teren 58 Tag.	+ 12,3 - 4,2		K: nach weiteren 58 Tagen tgl. KG-Zunahme: 1,67 lbs FV: 3,12
Gr. 1			20/10			104 Tage	+ 16,3		K: insgesamt nach 104 Tagen
Gr. 2			50/-			insges. - 1,42	- 6,6		E-KG 178,7 lbs E-KG absolut von Gr. 1 200,6 lbs Gr. 2 178,3 lbs

)* Tylosin

Tierart: Schwein (Hampshire)

Tab. 118

Tierrmaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserg.)		Kontrollen und Allgem.-Daten	
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht)***	Haupt- wirkge- zeit	Futter- verwer- tung
25 x 1	♂+♀	ca. 8 Wo	40) * 20) *	1. Mastabschnitt (ca. 35 - 50 lbs KG)	Gruppen- haltung	0 - 14. Tag	- 3,53	3.-8. Woche	+ 3,83
25 x 1		Ø 35 lbs	20) ** + 20) **	Schweinemastfut- ter, 16 % Protein			+ 8,92		+ 4,78
			20) * 10) * + 10) **	2. Mastabschnitt (ca. 50 - 100 lbs KG) Futter wie zuvor, 16 % Protein		0 - 56. Tag	+ 14,16		+ 5,6
			10) * 5) * + 5) **	3. Mastabschnitt (ca. 100 - 200 lbs KG) Schweinemastfut- ter, 14 % Protein			+ 15,75		+ 7,84
									FV: 2,68
							+ 12,25		+ 2,66
						0 - 98. Tag	+ 6,45		+ 3,32
									FV: 3,01

) * Tylosin - Phosphat

) ** Streptomycin - Sulfat

) *** %-uale Verbesserung der Ø täglichen KG-Zunahmen

Tierart: Schwein (Yorkshire x Hampshire; Hampshire)

Tab. 119

Tiermaterial			Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserg.)			Kontrollen	
Gr.	Zahl/ x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht) %	Haupt- wirkgs- zeit	Futter- verwer- tung	und Allgem.-Daten
I	6 x 1	♂ + ♀	15,0 lbs	40/20) *	Ferkelstar- terfutter 18 % Prot. (bis ca. 40 lbs KG);	Gruppen- haltung, auf Ze- mentboden	49 Tage	+ 22,2	-	- 9,4	K: (5 Tiere) A-KG 14,8 lbs E-KG 58,9 lbs tgl.-Zun.: 0,90 lbs FV: 2,02
	6 x 1		15,0 lbs	20/10) * +				+ 27,8		- 3,47	
II	6 x 1		19,5 lbs	40/20) *	ab ca. 40 lbs KG :		49 Tage	+ 18,0		+ 4,33	K: (6 Tiere) A-KG 19,3 lbs E-KG 74,4 lbs tgl.-Zun.: 1,12 lbs FV: 2,31
	6 x 1		19,5 lbs	20/10) * +	Schweine- mastfutter 16 % Prot., sowie in den			+ 18,9		+ 1,73	
III	5 x 1		27,2 lbs	40/20) *	Versuchsgrup- pen nur die			+ 26,8		+ 5,12	
	5 x 1		27,0 lbs	20/10) * +	Hälfte d. AB- gaben		49 Tage	+ 37,0		+ 7,88	K: (5 Tiere) A-KG 27,0 lbs E-KG 79,8 lbs tgl.-Zun.: 1,08 lbs FV: 2,54
IV	6 x 1		43,0 lbs	20) *			42 Tage	- 0,67		- 3,3	K: (6 Tiere) A-KG 43,0 lbs E-KG 105,5 lbs tgl.-Zun.: 1,49 lbs FV: 2,73
	6 x 1		43,0 lbs	10) * + 10) *				+ 4,7		+ 2,2	

) * Tylosin-Phosphat;) * Streptomycin-Sulfat;) * Verbesserung der täglichen KG-Zunahmen in %

- C Eine homogene Einmischbarkeit des Tylosins in Futtermittel ist gewährleistet (s. A 3)).
- D 1) Tylosin wird in der Humanmedizin nicht eingesetzt.
- D 2) In der Veterinärmedizin ist Tylosin ausgezeichnet bei verschiedenen Mycoplasmen (- hauptsächlich bei Geflügel und Schwein) wirksam. In dieser Indikation gibt es zur Zeit noch kein echtes Alternativpräparat. Das gleichfalls wirksame Spiramycin zeigt gegenüber Tylosin eine komplette Kreuzresistenz.

Tylosin hat eine vielfach erprobte spezifische Wirkung gegen Mycoplasmen bei Huhn, Pute und Schwein.

Beim Huhn werden angesprochen: *Mycoplasma gallisepticum*

Mycoplasma synoviae

Mycoplasma meleagridis

Beim Schwein sind Erfolge bekannt bei:

Mycoplasma hyorhinis

Mycoplasma granularum

und teilweise bei *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Peterson (1963) versuchte mit Tylosin-Tartrat (Eintagsküken, s.c. Injektion mit 12,5; 25; 37,5; 50 und 75 mg/Tier in 5-tägigen Abständen, Tylosin suspendiert in Maisöl) eine Infektion mit *Mycoplasma gallisepticum* vollständig zu eliminieren. Die Tiere erhielten 4 - 8 Injektionen in steigenden Dosen (s.o.). Zusätzlich wurden die Tiere mit 500 ppm CTC im Futter, das mit 8 lbs/t Phthertephthalsäure potenziert wurde, behandelt. 30 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere zur Aktivierung latenter Mycoplasmen mit dem Virus der Newcastle Disease oder der Infektiösen Bronchitis infiziert. Nach weiteren 30 Tagen zeigten sich alle Tiere serologisch frei von Antikörpern gegen *Mycoplasma gallisepticum* und frei von Luftsack-Läsionen. Kontrollgruppen, die nur mit einem Antibiotikum behandelt wurden, waren positiv. Mit Tylosin alleine war unter den gegebenen Bedingungen eine Elimination nicht möglich.

Barnes et al. (1960) ermittelten die notwendigen Tylosindosen zur Behandlung experimenteller *Mycoplasma gallisepticum*-Infektionen bei Broilern und Puten:

5 mg/lb KG parenteral für Broiler,
oder 2 g/gal Trinkwasser über 3 - 5 Tage,
oder 50 mg Tylosin-Aerosol/square foot an drei
aufeinanderfolgenden Tagen.

Zusätzlich wird bei Sinusitis der Puten die lokale Behandlung mit 1 mg Tylosin/Sinus empfohlen.

Levine et al. (1962) untersuchten die Wirkung von Tylosin und Erythromycin auf eiübertragene Mycoplasmasen. Sie verwendeten eine Ei-Tauchmethode, bei der die auf 37° C erwärmten Eier in Eiswasser (ca. +5° C) mit 1 200 - 1 500 ppm Wirkstoffkonzentration bis zum Temperatúrausgleich (ca. 30 Min.) eingetaucht wurden. Kontrolluntersuchungen abgestorbener Eier, angepickter Eier und geschlüpfter Küken wiesen nach Tylosinbehandlung keine positiven Kulturen mehr auf. Die relativ hohe Tylosindosis hatte keinen nachteiligen Effekt auf den Bruterfolg.

Die Wirkung des Tylosin-Phosphats, allein wie auch in Kombination mit Arsanilsäure und Furazolidon, wurde zur Prophylaxe der Vibrionische Dysenterie der Schweine geprüft:

Tierart: Schweine; Ø KG 23,5 lbs zu Versuchsbeginn (Tab. 120)

Gr. a+b	Tierzahl /Gruppe x Wiederhlg.	Dosis (ppm)	applizierte Substanz	Beobachtungs- zeit	Futter
I	7 x 2	100	Tylosin-Phosphat	4 Wochen	Ferkel- aufzucht- futter
II	7 x 2	300	Furazolidon) ⁺		
III	7 x 2	90	Arsanilsäure		
IV	7 x 2	100	Tylosin-Phosphat		
		300	+ Furazolidon		
		90	+ Arsanilsäure		
V	7 x 2	-(K)	-		

)⁺ Furazolidon (NF-180^R)

Am 3. Versuchstag wurden alle Ferkel per os inokuliert mit *Vibrio coli* und *Salmonella*. Gewichtszunahme, Mortalität, Auftreten von Diarrhoe und grobsinnlich wahrnehmbare Veränderungen des Colons bei der Sektion wurden vergleichend beurteilt:

Fortsetzung der Tabelle 120

Ø KG zu		Todesfälle	Anzahl der Tiere
Vers.-Ende		/Gruppe	mit Colonveränderungen
I	a 39,7 lbs	1) ⁺	1
	b 43,3	1	2
II	a 42,3	1	4
	b 42,3	0	3
III	a 31,0	3	7
	b 32,0	1	5
IV	a 51,9	0	2
	b 51,0	0	0
V	a 20,3	4	7
	b 29,7	1	7

)⁺ Todesursache war nicht Vibrionendysenterie, sondern Magen-Ulkus mit starken Hämorrhagien.

Die gute Wirkung auf Staphylokokken und Streptokokken wird in der Regel nicht ausgenutzt, man verwendet dafür das billigere, partiell kreuzresistente Erythromycin.

Tylosin zeigt bei Meerschweinchen und Kaninchen nicht die hohe Toxizität der Penicilline und eignet sich daher besonders für die Kokketherapie bei diesen Tieren.

Beim Geflügel sind Erfolge bei Behandlung von Anaerobiern, z.B. *Clostridium perfringens*, bekannt.

Shumard (1965) setzte Tylosin therapeutisch bei experimentellen Coccidien-Infektionen der Hühnerküken ein. Er verabreichte über 3 - 5 Tage 2 g Tylosin-Aktivität/Gallon Trinkwasser oder 400 - 800 ppm im Futter. Diese Dosis verhinderte Todesfälle und reduzierte die Morbidität an *Eimeria tenella*, *Eimeria necatrix* und *Eimeria acervulina*. Die Wirksamkeit zeigte sich nur, wenn die Behandlung zum Zeitpunkt der Infektion oder bis spätestens 72 Std. post infectionem einsetzte. Die Oocystenbildung von *Eimeria tenella* nach einer Infektionsrate von 20 000 Oocysten/Küken wurde um 77, 94, 81, 50 % reduziert, wenn der Behandlungsbeginn 0, 24, 28, 48 oder 72 Std. post infectionem erfolgte. Diese Reduktion der Oocystenbildung ist epidemiologisch unzureichend, was mit ein Grund sein dürfte, daß sich Tylosin in der Coccidiose-Therapie nicht eingeführt hat.

Diskussion

Es werden umfassende physikalisch-chemische Untersuchungsergebnisse vorgelegt. Die Substanz hat ein überwiegend grampositives Wirkungsspektrum. Zu den anderen Antibiotika der Makrolidgruppe und zum Spectinomycin besteht eine partielle Kreuzresistenz. Enterobacteriaceen besitzen eine natürliche Resistenz. Interessant ist vor allem die spezifische Wirkung gegen eine Reihe von *Mycoplasma* spp. Faecesproben zeigen keine Verschiebungen der Darmflora an. Weitere Bilanzversuche mit Tylosin-Phosphat sind nötig, da das nutritiv verwendete Tylosin-Phosphat aus dem Darm nicht resorbiert wird. Die mit resorbierbaren Derivaten erhaltenen Blutspiegel fallen sehr schnell wieder ab. In Harn und Faeces von Hühnern und Schweinen werden nur 10 % - 60 % der Substanz wiedergefunden. Es besteht daher zurecht die Annahme, daß Tylosin zu einem gewissen Prozentsatz metabolisiert wird. Über das Schicksal der Metaboliten ist nichts bekannt. Die pharmakologische Wirkung höherer Dosen (Abfall des Arteriendruckes und Steigerung der Duodenalmotilität) ist bei Hunden und Katzen untersucht worden. Tylosin ist weitgehend ungiftig - eine orale LD_{50} war nicht feststellbar. Bei s.c. Applikation hoher Dosen konnten klinisch außer Durchfallerscheinungen, Hämaturie und Albuminurie bei Hunden keine Veränderungen ermittelt werden. In umfangreichen Langzeitversuchen mit Ratten, 17 Mon. bzw. 2 Jahre, orale Appl., 0,001-1,0 % Tylosin^{*} wurden Schilddrüsens hypertrophien bei mehreren Ratten festgestellt, allerdings auch bei 2 Kontrolltieren. Auch die beobachtete fettige Nierendegeneration kommt bei einigen Kontrolltieren vor. Anhaltspunkte für eine cancerogene und teratogene Wirkung ergeben sich nicht, obwohl gegen Ende der Beobachtungszeit viele Todesfälle zu verzeichnen waren, (hohe Pneumonierate).

* - Futteranteil

Untersuchungen zur Haptenwirkung werden vorgelegt, doch dürften sie zu einer sicheren Aussage nicht ausreichen. Die Prüfungen zur Kompatibilität beschränken sich auf Kupfersulfat und Arsenilsäure-Derivate sowie Hygromycin B.

Die nutritive Wirkung beim Schwein in Dosen von 40-20-10 ppm ist durch zahlreiche Versuche hinreichend belegt. Allerdings wurden sie nicht immer mit Tylosin-Phosphat durchgeführt und der Mycoplasmenstatus der Schweine ist nur in wenigen Versuchen bekannt.

Die Substanz wird in der Humanmedizin zwar nicht angewandt, doch kommen mindestens die Tierbetreuer mit ihr in Berührung. Irgendwelche allergische Wirkungen sind bisher nicht bekannt geworden.

Tylosin stellt bis jetzt ein nicht ersetzbares Spezifikum für die Behandlung und Bekämpfung von wirtschaftlich verlustreichen Mycoplasmosen vor allem bei Huhn und Pute, aber auch beim Schwein dar.

III. Q U I N O N E

a) Tetracycline

- 1.) Chlortetracyclin (CTC)
- 2.) Oxytetracyclin (OTC)
- 3.) Tetracyclin (TC)

Tetracycline

Die wichtigsten Vertreter aus der Gruppe der Tetracycline sind

das Tetracylin (TC),
das Chlortetracyclin (CTC) und
das Oxytetracyclin (OTC).

Nur diese drei Substanzen werden zu nutritiven Zwecken in der Tierfütterung eingesetzt. Aus diesem Grunde werden andere Antibiotika dieser Gruppe in die Diskussion nicht einbezogen.

A 1.) Die genannten Antibiotika sind Fermentationsprodukte aus:

Streptomyces viridifaciens	= TC
Streptomyces aureofaciens	= CTC
Streptomyces rimosus	= OTC

Alle Antibiotika dieser Gruppe besitzen die gleiche chemische Grundstruktur, nämlich ein Naphthacen-Ringsystem und unterscheiden sich nur in ihren Radikalen.

Tabelle 121 gibt einen vergleichenden Überblick über physikalische Eigenschaften der Basen. Tab. 122 vergleicht diese Eigenschaften für die Hydrochloride, da diese in der Fütterung vielfach eingesetzt werden.

Unterscheidungsmöglichkeiten des TC von CTC und OTC durch:

Papierchromatographie
Gegenströmungs-Diffusionstest
Absorptionsspektrum im UV-Licht
Versuche mit Farbstoffen, etc. (Bohonos et al., 1953-54, Minieri et al., 1953-54).

Tetracycline racemieren in wäßriger Lösung:
im Gleichgewicht liegen 40 - 60 % als 4-epi-
Tetracyclin vor.

Das 4-Epimer ist stabiler bei ^{pH} 2 bis 6, bei höherer
Temperatur und in Anwesenheit von Phosphat, Citrat
und Acetat als das Grundmolekül.

Aus CTC entsteht das Epimer 5 bis 6-mal so schnell
wie aus OTC. Eine Epimerisierung findet auch in
Futtermischungen statt. CTC wird bei 20° C und ge-
nügender Feuchtigkeit in 2 - 3 Tagen zu 15 - 25 %
in das Epimer umgewandelt.

Das Epimer besitzt nur 3 - 6 % der antibiotischen
Wirksamkeit des CTC.

CTC (und alle anderen Tetracycline) bilden Komplexe
(Chelate) mit: Ca, Mg, Al, Fe, Co, Zn, Mn und Br.
Diese Komplexe sind meist ohne antibiotische Wirk-
samkeit. Die Chelatbildung der Tetracycline ist
mit Hilfe sog. "potenzierender" Stoffe wie Zitronen-
säure, Glucosaminhydrochlorid, Phosphatkomplexen,
Na-Metaphosphat u.a. zu verhindern; z. B. haben
hier Ca-Salze einen antagonistischen Effekt (Stok-
stad, 1959/60; Zucker, 1964). Nach Schmid et al.,
(1963) gibt es bei chronischer Strontiumvergiftung
eine Sr-Gehaltsverminderung in der Knochenasche
durch die Behandlung mit CTC.

Bentonite (Fuller's Erde, kolloidales hydriertes
Aluminiumsilikat) adsorbiert alle Tetracycline.
(Pfizer, USA).

Eigenschaften	Chlortetracyclin (CTC)	Oxytetracyclin (OTC)	Tetracyclin (TC)
Stoffwechselprodukt aus:	Streptomyces aureofaciens	Streptomyces rinosus	Streptomyces viridifaciens
Chemische Summenformel :	$C_{22}H_{23}Cl N_2O_8$	$C_{22}H_{24}N_2O_9$	$C_{22}H_{24}N_2O_8$
Analytische Zusammensetzung	C 55,17 % H 4,84 % Cl 7,40 % N 5,85 % O 26,73 %	C 57,39 % H 5,25 % N 6,03 % O 31,27 %	- - N 6,3 % - 444,33
Molekulargewicht :	478,88	460,43	444,33
Schmelzpunkt :	168 - 169 °C	185 °C	170 - 175 °C
Optische Aktivität :	$[\alpha]_{23}^D = -275^\circ$ (in Methanol)	-	$[\alpha]_{25}^D = -239^\circ$ (c=1 % in Methanol)
Absorptionsspektrum :	-	-	-
Trockensubstanz :	nadelartige, flache Kristalle	blaßgelbe Kristalle	hellgelbes, geruchloses, fast geschmackloses, kristallines Pulver
Stabilität :	pH 22-25 °C 37 °C 100 °C 1 - - 2,1 Min 2,5 14 Tg ~24 h - 7 ~10 h 4-5h - 8,5 4 h - - 13 - - <0,3 Min	pH 22-25 °C 37 °C 100 °C 5 °C 1 30 Tg 4,5 Tg 4,5 Min 2,5 - 5,5-12 Tg 4,5 - 5,5 7 Tg 26 h - 85 Tg 7 8,5 - 33 h - 102 Tg 13 - - 2 Min 45 Tg	als Trockensubstanz stabil; in saurer Lösung (pH 2,5): weitgehend stabil in neutralem Bereich: Stabilität besser als die des CTC und CTC; in alkalischem Bereich: weniger stabil als OTC

Tab. 121 (Forts.)

Eigenschaften	CTC			OTC			TC		
	pH	Temp.	Dauer	pH	Temp.	Dauer	pH	Temp.	Dauer
100 %-ige Stabilität in wäßriger Lösung (nach Walter et al (1965))	2,9	+ 4°	23 Tg	1-2,5	+5°-+25°	30 Tg	3-5,2	-20° +37°	6 Tg
Löslichkeit in :	gut	gering	unlöslich	gut	gering	unlös.	gut	gering	unlöslich
	Pyridin Dioxan	H ₂ O, Methanol, Äthanol, Butanol, Aceton, Benzol, Essigsäureester	Äther, Petrol- äther	Äthyl- glycol, Pyridin	Methanol, Äthanol, Aceton, H ₂ O	-	Pyridin HCl verd. Lauge Äthyl- glycol	Methanol Äthanol H ₂ O	Chloroform Äther
Löslichkeit in Wasser bei 28° C :	0,55 mg/ml			0,6 (1,8) mg/ml (amphoterer Charakter: pH 5 : 500 mcg/ml pH 1,2 : 31,4 mcg/ml pH 9 : 38,0 mcg/ml)			1,7 mg/ml		

(- = es liegen keine Angaben vor)

Eigenschaften	Chlortetracyclin-Hydrochlorid (CTC-HCl)	Oxytetracyclin - Hydrochlorid (OTC-HCl)	Tetracyclin-Hydrochlorid (TC-HCl)
Analytische Zusammensetzung :	-	-	N 5,83 % Cl 7,37 % HCl 7,58 %
Gehalt an entsprechenden der Reinsubstanz :	-	-	92,42 %
Molekulargewicht :	-	-	480,89
Schmelzpunkt :	210°C	-	ca. 214°C
Optische Aktivität :	$[\alpha]_{25}^0 = -295,9^\circ$ (in Methanol)	$[\alpha]_{25}^0 = 190 - 194^\circ$ (bzw. $-196,6^\circ$ in $\frac{n}{10}$ HCl)	$[\alpha]_{25}^0 = -257,9^\circ$ (c=0,5 % in $\frac{n}{10}$ HCl)
Absorptionsspektrum: (im UV-Licht)	Maxima bei 226, 264 und 365 nm ($0,1m H_3PO_4$)	-	Maxima bei 220, 268 und 355 nm
Trockensubstanz :	goldgelbe, rhombische Kristalle	kristallines, gelbes, geruchloses, bitter- schmeckendes Pulver	kristallines, gelbes, bitter- schmeckendes Pulver

(- = keine Angaben vorliegend)

Tab. 122 (Forts.)

Eigenschaften	CTC - HCl		OTC - HCl		TC - HCl	
Stabilität :	wasserfreies CTC-HCl ist unbegrenzt haltbar (Walter et al., 1965) Lichtempfindlichkeit vorhanden (Diemair et al., 1959/60)		-		gut bei Zimmertemperatur und trockener Lagerung	
Löslichkeit :	gut	gering	schlecht	gut	schlecht	unlös.
	H ₂ O, Methanol, Pyridin, säureester, Formamid	Äthanol, Essig- säureester, Dioxan, Äthylen- chlorid	Benzol, Petrol- äther, Chloroform	H ₂ O (1 g/ml), organischen Lösungsmitteln	Methanol, Äthanol	Äther, Benzol, Chloroform
	in Wasser bei 28°C: 8,6 mg/ml		in Wasser bei 28°C: 6,9 mg/ml		in Wasser bei 28°C: 10,9 mg/ml	

(- = kein Angaben vorliegend)

- A 5)a Alle Tetracycline haben ein identisches~~x~~ breites mikrobielles Wirkungsspektrum, das gram-positive und gram-negative Keime sowie Chlamydien einschließt. Unterschiede in der Wirkung beruhen auf den verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften. (s. Tabellen 123 und 124).

Über die Resistenzausbildung unter der Einwirkung von Tetracyclinen liegt bei verschiedenen Keimen eine umfangreiche Literatur vor (in Arbeiten zitiert, Cyanamid of Great Britain, 1968). Die Resistenzausbildung folgt dem "multistep-Typ". Ein Empfindlichkeitsverlust bei Streptococcus Lancefield Gruppe A, Haemophilus und Erysipelothrix wurde noch nicht nachgewiesen.

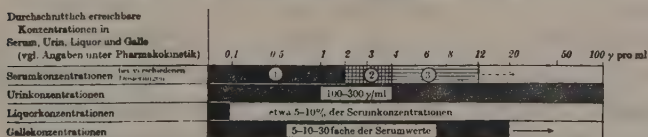
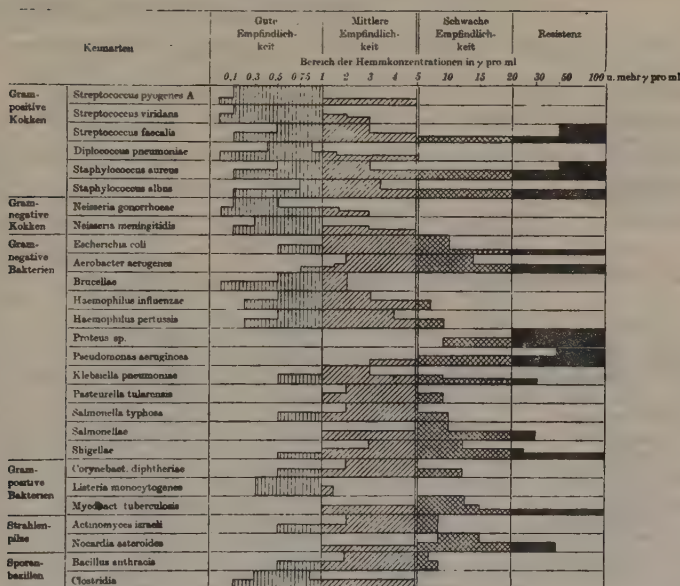
Es besteht eine komplette Kreuzresistenz zwischen den Tetracyclinen. Eine besondere Eigenschaft der Tetracycline ist die Selektion episomtragender Bakterienstämme, hauptsächlich innerhalb der Enterobacteriaceen. Bei diesen Stämmen spielt die übertragbare extrasomale Arzneimittelresistenz eine besondere Rolle. Die Episome können eine genetische Information für bis zu 7 Arzneimittelresistenzfaktoren enthalten, die "en bloc" vom Donor auf empfängliche Rezipienten übertragen werden können. Diese Übertragung erfolgt innerhalb der ganzen Gruppe der Enterobacteriaceen, unabhängig von ihrer Pathogenität. Sie betrifft auch Pseudomonaceen und Pasteurellen.

Nach Meinung von Kampelmacher (1967) (mit 33 Literaturangaben untermauert) hat der Antibiotikazusatz im Futter, wie er in heutigen Massentierhaltungen üblich ist, das Verhältnis resistenter pathogener zu

Tab. 123

Tetracycline

Tetracycline
Bakteriostatische in vitro-Wirksamkeit



aus: Walter et al., (1965)

Tab. 124

Tabelle 2 - Vergleich der "in vitro"-Wirksamkeit von Tetracyclin, Oxytetracyclin und Chlortetracyclin auf einige Mikro-
bienarten.

K E I M <i>Stand von 1953/54</i>	Minimale hemmende Konzentration in γ /ml		
	Tetracyclin	Oxytetracyclin	Chlortetracyclin
Grampositive:			
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i>	0.39	0.39 0,39	< 0.19
<i>Streptococcus faecalis</i> 121	0.19	0.19	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> 219	< 0.19	< 0.19 0,150	< 0.19
<i>Bacillus anthracis</i>	3.12	3.12	3.12
<i>Diplococcus pneumoniae</i> Typ I	1.56	-	0.39
" I	1.56	3.12 0,2	3.12
" III	1.56	1.56	3.12
" V	1.56	1.56	3.12
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> 15 A	0.39	0.39	0.78
E-1	0.39	0.39	0.78
G-2	0.39	0.39	1.56
G-3	0.39	0.39	1.56
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	6.25	6.25 0,150	3.12
<i>pseudodiphtheriticum</i>	< 0.19	< 0.19	< 0.19
<i>xerose</i>	6.25	3.12	3.12
<i>Clostridium perfringens</i>	0.31	0.31 0,1	0.03
<i>sporogenes</i>	0.62	1.25 0,2	0.31
<i>tetani</i>	0.31	0.31 0,2	0.03
<i>Mycobacterium</i> sp. 607	0.15	0.15 0,05	0.07
<i>phlei</i>	0.15	0.15 12,5	0.07
<i>smegmatis</i>	0.15	0.15 "	0.15
<i>ranae</i>	0.15	0.15	0.07
<i>berolinense</i>	0.15	0.15	0.07
Gramnegative:			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 132	0.78	0.78 0,78	0.39
<i>Aerobacter aerogenes</i> a	1.56	1.56	1.56
m	< 0.19	< 0.19 1,56 0,2	< 0.19
p	3.12	3.12	1.56
<i>Escherichia coli</i> 21	1.56	1.56 0,78 0,50	1.56
<i>Proteus vulgaris</i>	> 100	> 100 0,25-3250	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 173	25	12.5 5	12.5
<i>Salmonella typhosa</i> 344	1.56	1.56 0,03	1.56
<i>paratyphi</i> A	1.56	1.56 2,5	0.78
<i>paratyphi</i> B	1.56	1.56	0.78
<i>Brucella bronchiseptica</i>	0.39	0.39 0,03	3.12
<i>Listeria monocytogenes</i>	1.56	1.56	1.56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1.56	1.56 0,37	1.56
<i>catarrhalis</i>	1.56	1.56	1.56
<i>meningitidis</i>	3.12	3.12 0,2	3.12
<i>Hemophilus influenzae</i> B	0.39	0.78 0,78	0.39
<i>Shigella sonnei</i>	1.56	1.56 1,0	6.25
<i>Candida albicans</i>	> 100	> 100	> 100

aus Dossier

nicht-pathogenen Bakterien bei Tieren in gewissem Grade erhöht. Damit besteht die Möglichkeit, daß sich die resistenten Keime in einer bestimmten Umwelt anreichern.

Es gibt jedoch viele einschränkende Faktoren, die es unwahrscheinlich machen, daß die Übertragung resistenter Stämme von Tier zu Mensch und Mensch zu Tier bei oraler Aufnahme eine größere Rolle spielen könnte. Bei Infektionen mit multiresistenten Stämmen ist bis jetzt die Therapie bei Mensch und Tier mit einigen Ausnahmen nicht signifikant eingeschränkt. (Kampelmacher, 1967).

Es sind jedoch weitere Beobachtungen der Entwicklung nötig. Die Änderung der Empfindlichkeit z.B. von Salmonellen und anderen Enterobacteriaceen ist in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Haenel et al., (1960) untersuchten den Einfluß nutritiver CTC-Dosen (10 - 50 ppm) und therapeutischer Dosen (500 - 1000 ppm) im Futter auf die Darmflora bei Broilern, während 9 Wochen. Nach vergleichender Bestimmung der Gesamtzahl von aeroben und anaeroben Lactobazillen, Clostridien, coliformen Bakterien, Enterococci, sogenannten Fäulnisserregern (Urease-pos.) und verschiedener Fungi gegenüber negativ-Kontrollen wurden keine wesentlichen Veränderungen der Darmflora diagnostiziert. Lediglich die Clostridienzahlen waren bei den Testtieren vermindert. Bei den höchsten Dosierungen waren vermehrt urease-positive Keime im oberen Dünndarm vorhanden. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden durch andere Autoren nicht bestätigt.

Die autochthone Darmflora wird nach Untersuchungen von Kiser (1968) (= zitiert 35 Literatur-Stellen) auch durch nutritive Gaben beeinflusst. Dabei kann (nicht muß) das Gleichgewicht der autochthonen Flora dahingehend gestört werden, daß pathogene Keime bessere Bedingungen für die Ansiedlung finden, oder daß pathogene Keime in der Darmflora selektiv unterdrückt werden.

Während einer Untersuchung zur Darmflora (Spaulding, E.H. et al., (1952)) bekamen 19 Patienten täglich über 50 Tage 1,5 g OTC. Klinisch traten keine gastro-intestinalen Beschwerden auf.

Die vor Beginn der Applikation in ihrer Zusammensetzung identifizierte Darmflora veränderte sich schnell und stellte sich auf ein neues Gleichgewicht ein. Dabei wurde *Escherichia coli* durch *Proteus* spp. oder Enterokokken gelegentlich auch durch Hefen oder *Aerobacter* ersetzt.

Die Gesamtkeimzahl war in keinem Fall signifikant erniedrigt, sie erhöhte sich sogar um 1 - 2 log lo. Nach Sistieren der OTC-Zufuhr wurde *E. coli* sofort wieder häufiger. (OTC-empfindliche Keime nahmen zu).

Tiews (1966) weist darauf hin, daß für einen optimalen Masterfolg eine tägliche CTC- oder OTC-Gabe bei Jährlingsbullen von 60 - 100 mg/Tier und Tag über 80 - 200 Tage ausreichend sind. Bei voll ausgebildetem Vormagensystem verursachen nach Purser und Klopfenstein (1965) 30 mg CTC bei Fistelschafen im Pansensaft ein deutliches Ansteigen der Protozoenzahlen, vorwiegend der *Entodinium*-Arten. Die Gesamtzahl der Bakterien wird nicht verändert, wohl aber die biochemischen Stoffwechselleistungen der Flora.

Das Gärungsmuster der flüchtigen Fettsäuren ist verändert. 4 Stunden nach der Fütterung ist der Propionsäuregehalt erhöht, dem gegenüber sind die Essigsäurewerte rückläufig. Unmittelbar vor der nächsten Antibiotika-Gabe waren außerdem die Buttersäurewerte höher. Diese Veränderungen sind nach Giesecke und Tiews eine Erklärung für die anabole Wirkung bei der Fleischmast des Rindes, obwohl gelegentlich die Gesamtverdaulichkeit der Futterration herabgesetzt ist. Umgekehrt ist das Sinken der Essigsäurekonzentration im Pansensaft mit dem Absinken bzw. der Wirkungslosigkeit von nutritiven Antibiotika-Gaben auf Milchmenge und MilCHFettertrag in Zusammenhang zu bringen. Die irrtümliche oder mißbräuchliche Verwendung von nutritiven Antibiotika-Zusätzen in der Milchviehfütterung hat daher keine Indikation.

Luther, H.G. (1960) berichtet über Versuche mit Rindern zur Feststellung des Einflusses der oral applizierten Antibiotika auf die Pansen-Mikroorganismen. (Werksuntersuchung von Pfizer).

Als Maßstab für die Aktivität der Pansenflora dient die Zelluloseverdauung. Mit beiden Fütterungsgruppen (a und b) wurden je drei Gruppen aufgestellt.

I a und b	Kontrollen
II a und b	75 mg OTC/Tier und Tag
III a und b	150 mg OTC/Tier und Tag

Versuchsdauer 14 Tage.

Die Ergebnisse sind tabellarisch festgehalten. (s. Tab. 125 u.)

Die Versuchstiere erhalten Pansenfisteln zur leichteren Entnahme der Pansensaftproben. Den Tieren werden ver-

Tabelle 125

EFFECT OF TERRAMYCIN INTAKE ON CATTLE ON HIGH ROUGHAGE RATION (a)

Controls	Days on treatment						
	-1	1	2	3	4	7	14
Fibre utilized (%)	40.9	38.8	34.5	43.3	37.5	56.6	44.7
pH	7.0	7.0	7.0	7.1	7.2	7.2	7.2
Eh	-284	-294	-344	-325	-348	-316	-368
Microscopic exam.	T	T	T	T	T	T	T
Cultural exam.	T	T	T	T	T	T	T
Feed consumption (lb.)	13.6	9.4	11.3	10.4	13.0	11.2	8.2
75 mg. Terramycin per head per day							
Fibre utilized (%)	44.3	17.6	26.6	38.4	34.9	55.9	43.0
pH	6.9	6.8	6.9	6.9	7.0	6.2	7.0
Eh	-318	-348	-332	-314	-338	-346	-368
Microscopic exam.	T	T	C	F	F	T	T
Cultural exam.	T	T	A	T	T	T	T
Feed consumption (lb.)	11.3	10.3	12.0	12.8	13.0	15.3	14.8
150 mg. Terramycin per head per day							
Fibre utilized (%)	45.3	3.4	32.9	40.8	32.1	49.1	44.4
pH	7.0	6.8	7.0	7.1	7.2	7.2	7.0
Eh	-315	-385	-326	-320	-330	-324	-328
Microscopic exam.	T	T	C	C	C	F	T
Cultural exam.	T	A	A	T	A	A	T
Feed consumption (lb.)	13.0	12.3	12.5	11.8	13.0	15.8	15.7

T = Typical
A = Atypical
C = Changing

Luther (1960)

EFFECT OF TERRAMYCIN INTAKE ON CATTLE FED HIGH ENERGY RATION (b)

Controls	Days on Treatment						
	-1	1	2	3	4	7	8
Fibre utilized (%)	40.5	36.9	32.7	44.4	40.9	61.8	43.8
pH	6.7	6.7	6.9	6.6	6.7	6.9	6.6
Eh	-315	-342	-282	-256	-339	-300	-366
Microscopic exam.	T	T	T	T	T	T	T
Cultural exam.	T	T	T	T	T	T	T
Feed consumption (lb.)	12.7	10.0	10.8	10.9	11.0	13.0	13.0
75 mg. Terramycin per head per day							
Fibre utilized (%)	34.9	20.8	40.1	45.8	39.7	63.6	55.4
pH	6.8	7.1	6.9	6.9	6.9	6.9	6.5
Eh	-308	-295	-258	-286	-330	-314	-338
Microscopic exam.	T	T	T	C	C	C	T
Cultural exam.	T	A	A	T	T	T	T
Feed consumption (lb.)	11.6	8.3	9.9	11.3	11.7	13.7	13.7
150 mg. Terramycin per head per day							
Fibre utilized (%)	39.2	17.6	44.5	45.2	41.9	67.2	60.9
pH	6.6	7.1	6.7	6.7	6.7	7.0	6.6
Eh	-310	-330	-274	-327	-286	-328	-359
Microscopic exam.	T	T	C	C	C	C	F
Cultural exam.	T	A	A	A	A	T	T
Feed consumption (lb.)	10.4	6.5	9.3	9.8	10.5	12.3	12.6

Luther (1960)

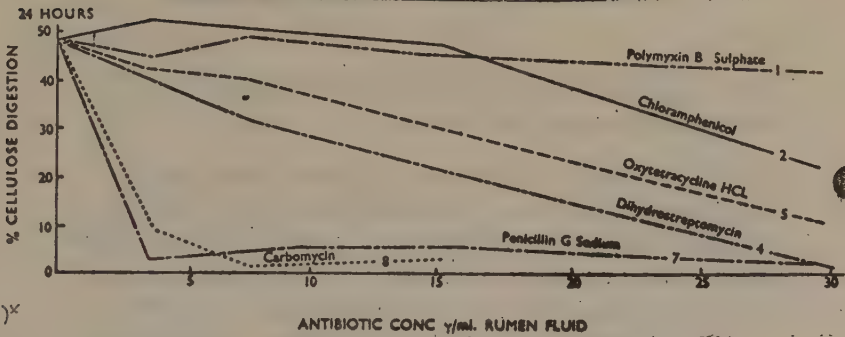
schiedene Grundfuttertypen gegeben: mit hohem Rohfasergehalt^(a) oder mit hohem Energiegehalt^(b). Es werden verschiedene Antibiotika zugefüttert; die Auswertung der Versuche zeigt eine unterschiedliche Wirkung nach 24 Stunden derselben auf die Pansenflora. (s. Abb. 6). Carbomycin und Na-Penicillin G üben eine starke Hemmwirkung auf die Pansenflora aus; Polymyxin B-Sulfat ist relativ wirkungslos; zwischen diesen Extremen liegen die Wirkungen von Chloramphenicol, OTC-HCl und Dihydrostreptomycin.

Eine Überschlagsrechnung zeigt, daß 30 mcg Antibiotikum/ml Pansensaft (ca. 240 ppm im Futter) für die Auslösung der Hemmwirkung notwendig sind. Wird die Messung der Cellulose-Verdauung auf 36 Stunden verlängert (zusätzliche Untersuchung von Bacitracin und CTC), so ist eine Anpassung der Mikroflora an die Antibiotika zu verzeichnen. (Ausnahme Penicillin). Eine Adaptation an OTC wird auch von Raddison (1952) gesehen.

Um eine solche Adaptation zu erreichen, sind 100 ppm OTC im Futter notwendig, der Effekt tritt erst nach 48 Stunden auf. Dosen von 50 ppm zeigten keinen deutlichen Einfluß auf die Pansenflora, nach 200 ppm kann es zu einer signifikanten, nach 2 Tagen reversiblen Hemmung auf die Pansenflora kommen. Bei noch höheren Dosen (2,5 - 5 g/Tier und Tag) wurde die Cellulose-Verdauung im Pansen sehr stark herabgesetzt, die Wiederherstellung normaler Verhältnisse dauerte 6 Tage. Es besteht demnach eine Korrelation zwischen Dosis und Celluloseverdauung im Pansen, die sich nicht nur auf die quantitative Cellulosever-

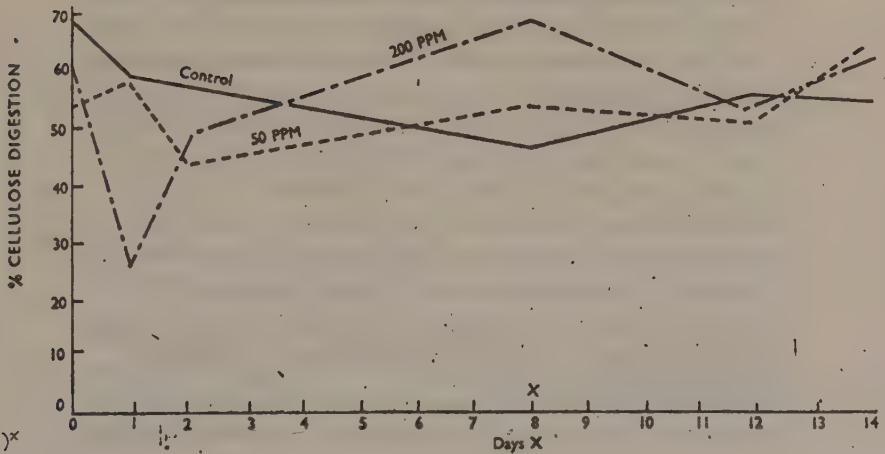
EFFECT OF ANTIBIOTIC ON CELLULOSE DIGESTION

Abb. 6



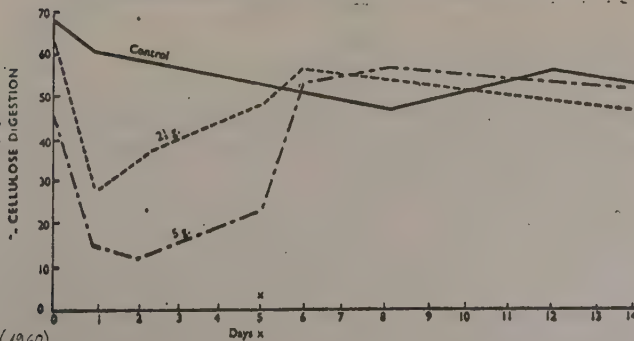
EFFECT OF CONTINUOUS 8-DAY TERRAMYCIN FEEDING ON CELLULOSE DIGESTION

Abb. 7



EFFECT OF CONTINUOUS 5-DAY INDIVIDUAL MEDICATION TERRAMYCIN ON CELLULOSE DIGESTION

Abb. 8



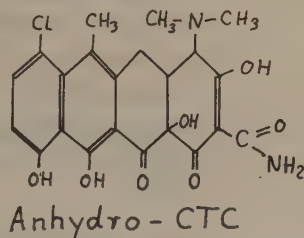
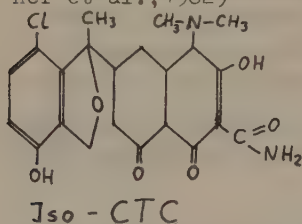
dauung beschränkt, sondern auch die Dauer der Adaptationsperiode beeinflusst.

Von den im Versuch stehenden Rindern wurde die Pansensaft-Mikroflora im Grampräparat über 14 Tage untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 125 und 126 zusammengefaßt. Wie zu erwarten war, ist die quantitative Störung der Cellulose-Verdauung durch OTC vom Energiegehalt des Futters abhängig.-Bei Kälbern wurde der Einfluß des OTC auf die Pansenentwicklung untersucht. Nach einer 1. Versuchphase (12 Wochen Dauer) wurden Kontroll- und Versuchsgruppen geteilt und von jeder Gruppe Tiere weiterhin mit und ohne OTC gefüttert. Diese 2. Versuchsphase dauerte 60 Tage. Neben der Celluloseverdauung wurde die Gewichtsentwicklung und die Futterverwertung gemessen. Die Entwicklung der Pansenfunktion ist durch die OTC-Verabreichung nicht gestört worden, die Tiere der Versuchsgruppe hatten ein deutlich höheres Körpergewicht, wobei die Untergruppe mit der durchgehenden OTC-Fütterung mit 30 % Mehrzunahme am besten abschnitt. Auch beim Kalb zeichnet sich eine besonders gute Wirkung in der früheren Wachstumsperiode ab.

Die Futterverwertung ist scheinbar nicht beeinflusst.

Chlortetracyclin (CTC), Handelsname Aureomycin^R

Im alkalischen Bereich entsteht aus CTC das fluoreszierende Iso-CTC, im sauren Bereich das Anhydro-CTC (Brunner et al., 1962)



- A 3.) Aureomycin als Futteradditiv besteht aus dem von der Fermentationsbrühe abgepressten Mycel. Es enthält 100 g CTC/kg. Nach Filtration, Trocknen, Zerkleinern und Mischen wird das Aureomycin mit Sojabohnenmehl als Trägersubstanz gemischt.

Aureomycin setzt sich prozentual zusammen aus:

Protein	22,0 %
Fett	12,5 %
Rohfaser	3,4 %
Feuchtigkeit	3,0 %
Asche	33,0 %

Nach Angaben der landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt Kiel werden folgende Mindestanforderungen an Zubereitungen für die Tierernährung gestellt:

CTC	mindest. 90,0 %
Anhydro-CTC	max. 0,1 %
Epi-CTC	max. 6,0 %
OTC	0,0 %
TC	max. 3,5 %

Für die Einmischung ins Futter wird ein Praemix hergestellt, das 40 g/kg oder 8 g/kg CTC enthält. Das

Praemix (mit Sojabohnenmehl als Trägersubstanz) ist bei sachgemäßer Lagerung länger als 6 Monate haltbar (Kiel, 1968). Auch nach Einmischen in handelsübliche Eiweißkonzentrate ist die Haltbarkeit unverändert (Kiel, 1968). Das gleiche gilt für die Stabilität in Mineralstoffgemischen (Kiel, 1968).

Über die Verteilung, Homogenität, Stabilität (auch nach längerer Lagerungszeit) des Chlortetracyclins liegen verschiedene Gutachten vor, u.a. von der landwirtschaftlichen Untersuchungs- und Forschungsanstalt Kiel und von Brüggemann et al. (Institut für Tierphysiologie der Universität München).

- A 4.) Für den Nachweis des CTC als Reinsubstanz werden mikrobiologische oder chemische Methoden verwendet:

Mikrobiologisch:

Plattendiffusionsverfahren

(Agardiffusionstest als Zylinder- oder Lochtest)

Testkeim: *Bac. cereus* var. *mycoides*

Die untere Nachweisgrenze ist in der Literatur nicht einheitlich angegeben:

0,025 mcg CTC/g Gewebe (Firma Cyanamid)

0,01 mcg CTC/g Gewebe (Brüggemann et al., 1963)

0,01 mcg CTC/ml Serum (Dimmling 1957)

0,015 mcg CTC/ml Serum (Oberzill, 1962)

0,02-0,04 mcg CTC/g Gewebe (Shor et al., 1967)

1 mcg CTC/g Gewebe (Marten, 1957)

Röhrchenverdünnungstest

oder Turbidimetrie

Testkeim:

Micrococcus pyogenes var. *aureus*

Die untere Nachweisgrenze liegt bei
 0,025 mcg CTC/ml Blutserum und
 0,08 mcg CTC/ml Molke (Maddock et al., 1963)

Chemische Verfahren wie Chromatographie oder Fluoreszenz haben nicht die Genauigkeit wie die mikrobiologischen.

- A 5)b Resorption: Nach Angaben von Fewson et al. (1958) wurden von Ratten ca. 10 - 12 % der oral applizierten Dosis von CTC-HCl (radiomarkiert) im Darm resorbiert. Bassett et al. (1963) stellten einen ähnlichen Versuch mit Hühnern an und berichten von einer 20 - 40 %-igen Resorption der applizierten Dosis. Bei anderen Tierarten liegen keine Untersuchungen vor.
- Cumulative excretion of radioactivity and microbiological activity by the rat and dog following a single dose of C¹⁴-chlortetracycline*

Route of Administration	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Hours after Dose	% of Dose					
				Microbiological activity			Radioactivity		
				Urine	Feces	Total	Urine	Feces	Total
A. Rats									
Oral	60	2	24	2.0	55.1	57.1	4.1	71.1	75.2
			48	2.2	67.9	70.1	4.7	91.0	95.6
			72	2.2	68.1	70.3	4.7	92.3	97.0
Intravenous	60	1	24	29.3	36.1	65.4	35.4	52.2	87.6
			48	30.1	36.9	67.0	37.1	55.5	92.6
			72	30.4	—	67.3	37.6	55.7	93.3
Intravenous	30	1	24	26.0	22.0	48.0	43.3	33.0	76.3
			48	26.0	26.0	52.9	45.5	44.5	90.0
			72	27.1	—	53.1	—	—	—
Intravenous	15	2	24	13.4	17.9	31.3	34.3	34.4	68.7
			48	13.6	19.6	33.2	35.1	41.2	76.3
			72	—	—	—	35.4	—	70.6
Intraperitoneal	30	1	24	23.3	—	—	33.4	4.5	37.9
			48	26.1	—	—	40.5	43.7	84.2
B. Dogs									
Intravenous	4	3	8	7.9	—	—	23.6	N.S.	23.6
			24	12.4	—	—	43.1	1.0	44.1
			48	12.8	—	—	47.0	34.4	81.4
			72	12.8	—	—	47.9	40.9	88.8

N.S. = No Sample.

Von Fewson et al. (1958) (s. Tab. 127) wurde nach den i.v. Gaben eine Ausscheidung zu etwa gleichen Teilen über Niere und Darm festgestellt; war die Dosis höher, erhöhte sich auch die Ausscheidung von CTC im Kot. Bei kleinerer Dosis war der retinierte CTC-Anteil im Körper größer als bei der höheren Dosis.

(60 mg/kg KG - 7 % Retention,
30 mg/kg KG - 10 % Retention und
15 mg/kg KG - 23 % Retention).

Fewson et al. (1958) fanden in den Exkrementen neben unverändertem CTC besonders mikrobiologisch inaktives 4-epi-CTC.

Hvidsten et al. (1962) fand in den Exkrementen einen größeren Anteil an Iso-CTC als Epi-CTC.

Eisner et al. (1963) prüften mit Hilfe von C^{14} markiertem CTC den Metabolismus bei Ratte und Hund. Nach oraler oder i.v. Applikation von C^{14} -CTC an Ratten wurden in Harn und Faeces 76 - 97 % der Dosis nach 48 - 72 Stunden wieder gefunden. In derselben Zeit wurden nur 33 % - 70 % der verabreichten mikrobiologischen Aktivität gefunden. C^{14} war einmal an noch unverändertes CTC gebunden und zum anderen an das mikrobiologisch inaktive 4-Epi-CTC. Kelly et al. (1967) verglichen die Verteilung von C^{14} und H^3 -markiertem CTC bzw. TC in den Geweben des Hundes. Die Verteilung von CTC (und TC) im Gewebe von Hunden war 4 - 5 Stunden nach i.v. Applikation von 10 mg/kg KG beendet. Das Antibiotikum gelangte in alle Gewebe außer in Fett. Im allgemeinen war TC in einem geringeren Umfange feststellbar als CTC.

Der Abbau und die Ausscheidung von CTC ist bei den

verschiedenen Tierarten unterschiedlich. Beim Huhn wurden 15 Stunden nach Abschluß einer 15-tägigen Zufuhr von 50 ppm CTC über das Futter 80% der zugeführten Menge in den Exkrementen und 0,15 bis 0,25 % in den Eiern nachgewiesen. 30 - 40 % der Ausscheidungsprodukte sind noch antibakteriell wirksam (Stokstad et al., (1949).

Brüggemann et al. (1963) unternahmen Bilanzstudien mit gleicherweise markiertem CTC (s. oben) an Legehennen. Bei gleicher oraler Antibiotika-Aufnahme ergab sich doch ein unterschiedlicher Ausscheidungsumfang bei den einzelnen Tieren. Die Tiere mit geringer Ausscheidung und damit höherer Inkorporation von C^{14} CTC besaßen eine höhere Aktivität im Skelett und in der Eischale. Bis auf höhere C^{14} -Gehalte in der Muskulatur war eine umfangreichere Antibiotika-Inkorporation ohne weiteren Einfluß auf die C^{14} -Gehalte der Organe. Während das Verhältnis von antibakterieller Aktivität zu C^{14} -Aktivität (ausgedrückt in CTC-Gewichtseinheiten) in den Faeces bei 1:3 lag, betrug es in den Organen 1:50. Das bedeutet eine hohe Metabolisierungsrate. Die gesamte verfütterte C^{14} -Aktivität konnte in einem Fehlerbereich von ± 4 % wiedergefunden werden.

Brainard et al. (1951) stellen in ihren Untersuchungen am Menschen fest, daß die CTC-Resorption aus dem Gastro-Intestinaltrakt einen maximalen Schwellenwert besitzt, der auch durch Vervierfachung der Dosis nicht verändert wird. Durch Dosiserhöhung verlängert sich nur die Resorptionszeit. Nach i.v. Applikation wird CTC über die Nieren in einer Menge ausgeschieden, die nicht proportional der Dosis erhöht wird. Für die

Mehrzahl der erwachsenen Patienten, bei denen eine CTC-Behandlung indiziert ist, ist die orale Applikation von 250 mg im 6-Stunden-Intervall ausreichend für die Erzeugung und Aufrechterhaltung wirksamer Serumkonzentrationen. 24 Stunden nach oraler Applikation ist bereits kein CTC im Serum mehr nachweisbar.

CTC diffundiert unregelmäßig und in geringer Konzentration in die Cerebrospinalflüssigkeit und langsam in die Pleuralflüssigkeit.

Maddock et al. (1953) untersuchten die CTC-Konzentration in Blut und Milch von Sauen nach peroraler Applikation. Sie verabreichten 1 Woche lang 4 Schweinen täglich 2,5, 5, 10 bzw. 20 mg CTC/lb Futter; zu Versuchsende waren im Blutserum 0,025 mcg/ml und im Milchserum 0,5 bzw. 0,05 mcg/ml nachweisbar.

In einem zweiten Versuch erhielten 4 Schweine in wöchentlichen Abständen peroral einmalig 0,5, 1,0, 2,0 und 4,0 g CTC in Gelatinekapseln appliziert. ^{CTC}78 Std. später erfolgte die Blut- und Milchentnahme. Der maximale Blutserum-CTC-Spiegel in Höhe von 0,74 mcg/ml wurde nach der 4,0 g - Dosis festgestellt. Der maximale CTC-Gehalt im Milchserum war am größten nach 2,0 g CTC/Tier mit dem Wert von 2,21 mcg/ml.

In einer dritten Versuchsreihe wurden den Sauen Kapseln mit 3, 6, 9 und 12 mg CTC/kg KG eingegeben. Die Blut- und Milchentnahme erfolgten schon 6 Std. später; hierbei wurde die höchste Konzentration im Blutserum mit 0,83 mcg/ml nach der Dosis von 9 mg/kg KG (bzw. einer $\emptyset$ Dosis von 1949 mg CTC/Sau) und im Milchserum eine $\emptyset$ Konzentration von 0,6 - 1,49 mcg CTC/ml festgestellt.

Böttigerⁿ (1955) zeigte mit einer fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchungsmethode an Mäusen, daß sich das resorbierte CTC nach peroraler, i.v. und i.m. Applikation im Körper nicht gleichmäßig verteilt. Es liegt zeitweise angereichert im Retikulo-endothelialen-System (RES) sowie in Leber und Niere vor. (CTC durchläuft einen entero-hepatischen Zyklus).

Böttiger ging methodisch folgendermaßen vor. Er applizierte in Einzeldosen i.m. 1 mg, 2,5 mg und 5 mg CTC; i.v. 2 mg CTC und oral 3 mg CTC. In verschiedenen zeitlichen Abständen post injektionem, von 1/4 Std. über 1/2, 3/4, 1, 2, 4, 8, 24 und 72 Stunden reichend, wurden die Tiere getötet und die Fluoreszenz von Organen geprüft. Besonders hohe CTC-Konzentrationen wurden nach i.m. und i.v. Injektionen in den Leberzellen gefunden. Im Zeitraum von 4 - 8 Stunden post injektionem scheint die Konzentration am stärksten zu sein.

Wozniak (1960) berichtet über die Plasmabindung des CTC bei Hunden und beim Menschen. Der Grad der Plasma-Eiweiß-Bindung wurde durch Dialyse-Untersuchungen bestimmt. Es zeigt sich, daß im Konzentrationsbereich von 1 - 10 mcg/ml die Bindung für CTC ca. 61 % beträgt.

Kraushaar (1962) gibt eine Literatur-Übersicht zu Fragen der Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Antibiotika:

Von allen Tetracyclinen wird CTC in geringster Menge im Harn ausgeschieden (Werner et al., 1950; Herrell et al., 1949; Brainard et al., 1951; Gocke et al., 1950; Dowling et al., 1949; Sanders et al., 1949

Collins et al., 1948; Bryer et al., 1948).

Maximal 10 - 15 % der gegebenen Dosis werden nicht proportional zu ihr wiedergefunden. Nach Welch (1950) erfolgt nach 2 g CTC eine geringere Ausscheidung als nach 1 g CTC. Nach M. Sanders et al. (1949) wird CTC nur durch die Glomerula ausgeschieden.

Dies steht im Gegensatz zur Meinung von Sirota et al. (1950) sowie Lepper (1956), die die renale Clearance beim CTC nur zu 35 % als glomerulär bestimmten. Eine teilweise Rückresorption im Tubulussystem wird angenommen.

Beim Huhn ist aufgrund der Nierenanatomie und -physiologie in der Hauptsache eine tubuläre Ausscheidung zu erwarten.

Bei oraler und bei i.v. Applikation von CTC geschieht die Ausscheidung auch im Speichel. In den Faeces wurden CTC-Konzentrationen bis zu 500 mcg/g gefunden (Welch, 1950) (keine Dosis-Angaben). Diese Ausscheidung verläuft proportional zur oralen Dosis, ist jedoch deutlich geringer bei i.v. Applikation. Die Ausscheidung über die Galle ist beim CTC bedeutungsvoll. Die Konzentration übersteigt den Serumspiegel bis zum 8-fachen (Zaslow et al., 1950a; Zaslow et al., 1950b).

Verteilung der Tetracycline im Organismus:

Tetracycline dringen kaum in Blutzellen ein (Eisner et al. (1963) und sind im Plasma zu 35 - 60 % an Eiweiß gebunden (Pindel et al., 1959 und Wozniak, 1960).

CTC ist nach oraler Aufnahme in großen Körperparenchymen vorliegend (Böttinger, 1955; Helander et al., 1953; Suell et al., 1956-57; Welch, 1950) und geht

in Milch und Eier über (Brüggemann et al., 1963; Elliott et al., 1957; Maddock et al., 1953).

CTC gelangt leicht über die Placentarschranke in den foetalen Kreislauf. Bei der Maus ergaben Untersuchungen nach i.v. Injektion mit Hilfe der Fluorographie und der Autoradiographie, daß TC^* in Leber, Niere, Speicheldrüsen, Darmschleimhaut, Thymus, Lymphknoten, Placenta und Foeten vorhanden war; nach 12 Stunden war eine Fluoreszenz nur noch in Leber und Knochen sichtbar; das Eindringungsvermögen in das ZNS ist schlecht (Blomquist et al., 1966).

Die stärkste Ablagerung der TC^* findet in Knochen und anderen "Hartgeweben", z.B. Dentin, statt (Cohlan et al. (1963), besonders in der Region der Knochenneubildung (Epiphysen) (Brüggemann et al., 1963; Rolle et al., 1962; Milch et al., 1958; Buyske et al., 1960).

Nach oraler TC^* -Einzeldosis sind nach 1 Woche noch 0,1 % im Knochen nachweisbar, nach intraperitonealer Einzeldosis nach gleicher Zeit noch 3 - 6 %. (Kelly et al., 1963).

)^{*} $TC = Tetracycline$

Rückstandsuntersuchungen:

Tabelle: 128

Tierart (Rasse) +Ø KG zu Beginn	Tierzahl /Gr. und Wiederhlg.	Haltung	Dosierung mg/Tier+ Tag	Beob.- zeit
Rinder (Here- ford) ♂ 650 lbs	6 x 4 6 x 4 6 x 4	Lauf- ställe à 6 Tiere	- (K) ^(x) 70 (=0,2 mg/ kg KG) 350 (=1mg/kg KG)	28 Tage
^(x) Einige Tiere erhielten zusätzlich 10 mg Diäthyl- stillöstrol/Tier und Tag verabreicht.				
Kälber (Here- ford) 350 lbs	4 x 1 9 x 1		- (K) 350mg CTC + 350mg Sulfametha- cin + 10mg "DES")* (= 2mg CTC +2mg Sulf. /kg KG)	29 Tage
Färsen (Hol- steiner) ♀ 961 lbs	3 x 1 9 x 1	Gruppen- haltung	- (K) 11mg/kg KG	61 Tage
Schweine (Mast- schweine) 36 lbs	15 x 1 15 x 1 15 x 1 15 x 1	(Gruppe) Bucht- haltung	^(xx) - (K) 100 ppm CTC 100 ppm CTC + 100 ppm Sulfametha- zine 100 ppm CTC +100 ppm Sulf.+ 49 ppm Pen.	31 Tage
^(xx) Je 1 Tier aus 1. und 2. Gruppe starben an Oedem- krankheit. 100 ppm = ca. 8 mg/kg KG				

)* „DES“ = Diäthylstilböstrol

Tab. 128 (Forts.)

Tierart (Rasse) +Ø KG zu Beginn	Tierzahl /Gr. und Wiederhlg.	Haltung	Dosierung mg/Tier+ Tag	Beob.- zeit
Schweine (Yorkshire- Hampshire- Kreuzung) 32 lbs	7 x 2	(Gruppen- Bucht- haltung)	- (K)	98 Tage
	7 x 2		100 ppm	
	7 x 2		100 ppm CTC +100 ppm Sulf. + 50 ppm Pen.	

Ergebnis:

Die Autoren untersuchten nach jedem der 5 Versuche Muskel-, Leber-, Nieren- und Fettproben. Spätestens am 5. Tag nach Absetzen des CTC waren Fett und Muskulatur immer frei von CTC-Rückständen. Nur wenn das Antibiotikum bis zum Schlachttage gefüttert wurde, waren regelmäßig auch im Fett und Muskelfleisch Rückstände vorhanden. Die CTC-Gehalte waren in Niere und Leber immer höher als im Muskel. Der Rückstandsspiegel in diesen Organen sinkt nach dem Absetzen nur langsam ab: am 7. Tag liegt er in der Regel unter 0,10 mcg/g Gewebe, am 10. Tag jedoch ausnahmslos unter 0,10 mcg/g.

Beispiel des 4. Versuches (Schweine, 31-TageVersuch) Tab.
129

Gewebe	Rückstandsspiegel (mcg/g)	
	am Tag des Absetzens	7 Tage nach dem Absetzen
Muskel	0,29	-
Leber	0,94	0,08
Niere	1,17	0,11
Fett	0,06	-

Die Beifütterung anderer Chemotherapeutika oder Mast-

hilfsstoffe schien in keinem der Versuche mit Rindern und Schweinen die CTC-Ausscheidung aus dem Gewebe zu beeinflussen.

In Anlehnung an die Versuche mit Rindern und Schweinen von Gale et al. (1967) führten Shor et al. (1967) ähnliche Untersuchungen an Broilern und Puten durch.

Die Empfindlichkeitsgrenze des mikrobiologischen Nachweises in Muskel, Niere, Leber und Fett lag bei 0,025 - 0,040 mcg CTC/g Gewebe.

Tab. 130

Tierart	Beob.-Zeit	Dosierung (ppm)	Futterbe- sonderheit
Broiler (5 Tiere /Gruppe)	5 Tage	- (K)	mit 0,4 % Ca
10 Wo alt		800	
		1200	
		1600	
		2000	

Dann wurden die CTC-Rückstandsspiegel in Muskel, Leber, Niere und Fett von jeweils 5 Tieren jeder Gruppe bestimmt; zunächst am Schlachttag (= letzter Tag mit CTC-Zufütterung) und dann am 1., 3. und 6. Tag nach Absetzen des Antibiotika-Zusatzes (Kontrollen immer negativ.)

Folgende Tabelle gibt die durchschnittlichen Werte von je 5 Tieren an; (- bedeutet negativ). (Tab. 131)

Tab. 131

	Absatz- Tag	800 ppm	1200 ppm	1600 ppm	2000 ppm
Muskel	0	0,38	0,54	0,56	0,63
	1	0,01	0,02	0,04	0,05
	3	-	0,01	0,05	- bis 0,02
	6	-	-	-	-
Leber	0	0,9	1,30	1,27	1,55
	1	0,02	0,04	0,07	0,07
	3	0,01	0,04	0,04	0,02
	6	-	-	0,01	-
Niere	0	6,44	6,93	10,4	11,8
	1	0,16	0,25	0,46	0,49
	3	0,12	0,31	0,24	0,20
	6	0,08	0,09	0,17	0,11
Fett	0	0,09	0,11	0,18	0,17
	1	-	- bis 0,01	0,01	0,01
	3	-	- bis 0,02	-	-
	6	-	-	-	-

Die CTC-Rückstandsspiegel blieben bei 1 200 ppm, 1 600 und 2 000 ppm-Dosierungen ungefähr auf gleicher Höhe, ausgenommen in den Nieren, wo der Rückstandsspiegel mit der Dosiserhöhung auch anstieg.

Während die Rückstandsuntersuchungen in Muskel, Leber und Fett am 6. Tag nach Absetzen der CTC-Zufütterung als negativ zu bezeichnen waren, fanden sich in der Niere bei der kleinsten Dosis (800 ppm) am 6. Tag immerhin noch 0,08 mcg/g Gewebe. (Empfindlichkeitsgrenzen waren:

0,05 - 0,10 mcg/g Niere).

Am 1. Tag nach dem Absetzen des CTC-Zusatzes lagen die Rückstandswerte bei allen Dosierungen in Muskel, Leber und Fett unter 0,1 mcg/g (0,01 - 0,07 mcg pro Gramm) bei der Niere jedoch waren noch 0,16 mcg bei der 800 ppm - Dosis nachweisbar (0,49 mcg/g bei 2 000 ppm CTC).

Die gleichzeitige Anwendung von verschiedenen Kokzidiostatika und "Arsenicals" beeinflusste die Ausscheidung von CTC aus Muskel, Leber und Niere nicht.

Tab. 132

Tierart	Applikation u. -zeit	Dosis (ppm)	Futterbesonderheit
Puten Eintags- küken	oral 3 Wo	400	0,9 % Ca-Gehalt

Gleiche Gewebeproben wie im Hühnerversuch wurden am Tag der Schlachtung (letzter CTC-Zusatztag) und am 1., 2., 3., 4. und 5. Tag nach Absetzen des CTC auf Rückstände untersucht.

Tab. 133

CTC-freier Tag nach Vers.	Rückstände (mcg/g)			
	Muskel	Leber	Niere	Fett
1. Tag	0,11	0,23	0,86	0,17
3. Tag	0,09	0,15	0,64	0,09
5. Tag	0,05	0,14	0,53	0,06

Auch bei Puten konnte kein Einfluß auf die CTC-Ausscheidung durch gleichzeitige Zufütterung von Kokzidiostatika und "Arsenicals" festgestellt werden.

Nach Unterlagen der Firma Pfizer, USA, sollen beim Rind erst nach Verfütterung von 400 mg CTC/Tier und Tag (und nach 7 000 mg OTC/Tier und Tag) CTC-Rückstände (bzw. OTC-Rückstände) in der Milch vorhanden sein.

Brüggemann et al., (1963) haben CTC-Rückstandsuntersuchungen mit Hilfe der Radioaktivitätsbestimmung unternommen. Die folgende Tabelle gibt die CTC-Werte in Organen der Legehennen an, 15 Stunden nach Absetzen eines 15-Tage-langen Zusatzes von 50 ppm C^{14} -CTC im Futter.

Tab. 134

Organ	$\mu\text{g. CTC/g}$ als ^{14}C	$\mu\text{g. CTC/g}$ mikrobiol. Werte
Leber	3,2-4,7	0,01-0,03
Milz	4,2-4,7	+
Niere	3,8-5,0	0,02-0,08
Muskulatur	3,6-7,1	+
Herz	2,2-2,9	+
Lunge	2,9-3,6	+
Kropf*	2,0-2,3	0,02-0,04
Magen*	4,7-4,9	+ -0,02
Dünndarm*	3,3-4,1	+
Blinddarm*	4,0-4,6	+
Pankreas	3,7-4,0	+
Knochen	6,6-34,5	"
Serum	1,4-2,8	+ -0,03

Es sind jeweils die höchsten und die niedrigsten Werte von drei Tieren angegeben.

* = ohne Inhalt

+ = <0,01 mcg/g Frischgewebe

- = nicht ausgewertet wegen Eigenaktivität

" = keine Testung, da nicht extrahierbar

aus Dossier

An diesen Ergebnissen - so die Autoren - sei zu sehen, daß mit mikrobiologischen Nachweismethoden nur ca. 1% der wirklichen Rückstände zu erfassen ist und folglich die Ergebnisse nicht zuverlässig sind.

In einem Report der Cyanamid of Great Britain vom September 1968 werden folgende Versuchsergebnisse berichtet:

Tab. 135

Tierart	Dosis	Beob.-zeit	Rückstände
Kalb (3 Tage alt)	50 - 90 mg/Tier	bis zu 16 Wo.	keine meßbaren Rückstände
Küken	1000 - 2000 ppm CTC	bis zu 12 Wo.	≤ 1 mcg/g
	50 - 200 ppm CTC		nur noch Spuren im Gewebe

Verwiesen wurde auf folgende Autoren: Broquist et al. (1953); Durbin et al. (1953); Assem (1956); Boyd et al. (1960); Frye et al. (1958). Nach Durbin et al. (1953) und Boyd et al. (1960) tendiert die CTC-Konzentration im Gewebe während längerer Applikation abzufallen.

Schweine	5 - 50 ppm CTC ¹	)*	keine Rückstände nachweisbar
	200 ppm ²		Spuren von CTC in der Niere
	1000 und 2500 ppm ²		≤ 1 mcg/g (Herz, Leber, Muskel, Lunge) $\leq 1,3$ mcg/g Niere

¹ Pensack et al. 1953-1954

² Luther et al. 1953-1954

)* keine Angabe zur Beob.-zeit

Tab. 135 (Forts.)

Tierart	Dosis [ppm]	Beob.- zeit	Rückstände
Legehennen) ³	5 - 100	)*	keine Rückstände in Eiern nachweis- bar
	250		antibiot. Aktivität in Eiern nachge- wiesen
	500 - 2000		0,018-0,062 mcg/g Ei

)³ Wong (1953); Broquist et al. (1953); Raica et al. (1956); Durbin et al. (1953); Frye et al. (1958).

)* keine Angabe vorliegend

Bei Unterbrechung der regelmäßigen CTC-Applikation kommt es zu einem schnellen Abfall der Rückstandswerte in Gewebe und Eiern, und direkt proportional zur CTC-Dosierung schwankt das völlige Verschwinden der Rückstände aus Organen und Muskulatur zwischen einigen Tagen und 2 Wochen nach Absetzen des Antibiotikums (Broquist et al., 1953; Durbin et al., 1953; Luther et al., 1953-54; Raica et al., 1956). Durch Kochen kommt es schnell zur Zerstörung der Rückstände in Muskel- und Organgewebe sowie in Eiern (Broquist et al., 1953; Durbin et al., 1953; Frye et al., 1958).

Das Rückstandsproblem nach parenteraler Applikation wird wie folgt zusammenfassend von Cyanamid Britain beurteilt:

- Die lokale Applikation des CTC ist nicht verbunden mit Gewebserückständen.
- Die CTC-Applikation per injektionem wird in England für das Tier nicht empfohlen.

- Die intramammäre und intrauterine Applikation führt zu kaum nachweisbaren CTC-Blutspiegeln, es ist also unwahrscheinlich, daß damit signifikante Rückstände in anderen Geweben verbunden sind. (Kanegis et al., (1953); Bierschwal et al., (1956).
- Nach einer intramammären Applikation von CTC in Mineralöl-Suspension (Aureomycin-Mastitis-Suspension) mit einer Dosierung von 426 mg pro Euterviertel erschienen Residuen in der Milch im Wert von mehr als 0,9 mg/ml für eine Zeit bis zu 96 Stunden. Spuren des Antibiotikums können mehrere Wochen lang vorhanden bleiben. (Nelson, (1964); Albright et al., (1953).

Es werden nachstehende Absatz-Zeiten empfohlen:
Bei Anwendung von Aureomycin-Mastitis-Suspension ist es hinsichtlich des hohen CTC-Anfangsspiegels in der Milch ratsam, die Milch von behandelten Kühen während der Therapie und bis 96 Stunden nach der letzten Infusion nicht dem menschlichen Genuß zuzuführen.

Rückstandsuntersuchungen in der Milch zeigten, daß nach CTC und OTC sowohl bei oraler^x als auch bei parenteraler Applikation die Schwellendosis bei 7000 mg OTC/Tier und Tag bzw. 400 mg CTC/Tier und Tag liegt. 24 Stunden nach Absetzen ist die Milch wieder antibiotikafrei.

^x s. Tabellen 136 a u. b

"Milchspiegel" nach CTC-Fütterung an Milchkühe: (Tab. 136 a)

Angabe der Spiegel in mcg CTC/ml Milch, kleinste und größte Werte von 8 Gemelken je Tier.
 Unterste Nachweisgrenze des mikrobiologischen Verfahrens 0,02 mcg CTC/ml Milch.

CTC-Tagesdosen (mg/Tier)*		200	300	400	500	600
Tier Nr.	1	<0,02	<0,02	<0,02-0,025	0,02-0,039	0,02-0,044
	2	<0,02	<0,02	<0,02-0,031	0,028-0,036	0,022-0,042
	3	<0,02	<0,02	<0,02-0,022	0,022-0,038	0,022-0,042
	4	<0,02	<0,02	<0,02-0,052	0,026-0,049	0,02 -0,06

* = Die Verabreichung erfolgte in halben Tagesdosen je Abend- und Morgenmahlzeit in 1 kg Milchviehfutter (DLG II) über 4 Tage (8 Mahlzeiten)." (Brüggemann et Merkschlager, 1966)

"Milchspiegel" nach CTC-Fütterung an Milchkühe: (Tab. 136 b)

Angabe der Spiegel in mcg CTC/ml Milch, kleinste und größte Werte von 8 Gemelken je Tier.
 Unterste Nachweisgrenze des mikrobiologischen Verfahrens 0,2 mcg CTC / ml Milch."

CTC-Tagesdosen (mg/Tier)*		2 000	3 000	4 000	5 000	7 000	12 000
Tier Nr.	1	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2 - 0,2	<0,2 - 0,26
	2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2 - 0,2	<0,2 - 0,27
	3	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2 - 0,24	<0,2 - 0,24

(Brüggemann et Merkschlager, 1966)

Für Aureomycin-Bisulfat Puder (löslich), der in Deutschland und auch in einigen anderen Ländern nicht im Handel ist, wird bei Verabreichung an Küken in der Dosis von 2 000 mg/gal Trinkwasser über 7 Tage eine Absatzzeit von 5 Tagen empfohlen. Hierzu ist folgendes einzuwenden:

Die empfohlene Absatzzeit darf nicht für ein Präparat, sondern muß für eine Dosierung gelten, d.h. wenn wirksame Blutspiegel erreicht werden, gibt es auch Rückstände im Gewebe. Aureomycin-Bisulfat ist 20 %-ig, während übrige Produkte selten höher als 5 %-ig konzentriert sind. Das Produkt wird nicht empfohlen für Legehennen. Dies ist eine FDA-Regulation, die in den USA für alle Produkte gilt, die Rückstände in Eiern erzeugen können. Für andere Aureomycin-Produkte liegen keine empfohlene Absatzzeiten vor.

Im Zusammenhang mit dem CTC-Rückstandsproblem wird auf die Arbeit von Brüggemann und Merckenschlager (1956) ("Verbleib von Antibiotika im Tierkörper nach Fütterung und Schlachtung") verwiesen. Die Autoren zitieren 17 Arbeiten, die angeben, "welche Antibiotika-Mengen 1 kg Geflügelfutter zugemischt werden müßten, um meßbare Konzentrationen in ^{Körper-}Flüssigkeiten und Geweben zu erhalten". Unter anderem geben sie eine Tabelle nach Gannon, zitiert bei White-Stevens (1956) an, die die Abhängigkeit der CTC-Aufnahme mit dem Futter vom Alter und damit Gewicht von wachsenden Küken aufzeigt.

Knothe, (1966) stellte Untersuchungen an über Verteilung und Rückstände von Tetracyclin-Derivaten in Geweben und Knochen von Kaninchen unter Berücksichtigung des CTC-Zusatzes in Kaninchenmastfutter.

Er setzte therapeutische und nutritive Dosierungen ein. Die Kaninchen hatten ein KG von 1 1/2 bis 2 kg. Bei oralen Gaben von 1 mg und 2 mg CTC, verabreicht per Schlundsonde und in 6-stündigen Intervallen, kam es in Serum, Muskel, Leber und Lunge zu keinen analytisch feststellbaren CTC-Konzentrationen. Erst bei 10 mg nach wiederholten Gaben in 6-stündigen Abständen konnten geringe Mengen des CTC festgestellt werden.

In einem anderen Versuch wurde 4 Tieren ab der 3. bis 10. Lebenswoche täglich bis zur Schlachtung mit dem Futter 24 ppm CTC gegeben. Dabei lag die täglich aufgenommene Menge an CTC zwischen 1 - 3 mg. Es konnten nach der Schlachtung weder im Serum noch in Muskulatur, Leber und Lunge mikrobiologisch nachweisbare CTC-Rückstände gefunden werden. In den Knochen von 3 untersuchten Tieren wurden 1,2 mcg/g, 1,65 mcg/g und 2,01 mcg/g gefunden.

Knothe weist aber nach, daß das in den Knochen eingebaute CTC bei üblicher küchenmäßiger Zubereitung nicht freigesetzt wird und damit von dieser Seite keine Gefahr für den Verbraucher besteht.

Meyer (1968) prüfte die CTC-Rückstandsbildung bei Verwendung des Antibiotikums in der Rindermast.

Er verabreichte über einen Zeitraum von 6 - 7 Monaten täglich 90, 100 bzw. 200 mg CTC/Tier. Bei

einer Nachweisgrenze von 0,01 mcg/g Gewebe konnten in Herz-, Nieren-, Leber und Muskelgewebe keine CTC-Rückstände gefunden werden.

Eisner et al. (1958) faßten ihre Versuchsergebnisse zum Thema "Konzentration und Beständigkeit von TC und CTC im Knochen" in folgenden Punkten zusammen:

1. Die in vivo-Deposition von TC im Rattenknochen scheint eine Reaktion zu sein, welche sofort nach Kontakt des Knochens mit TC enthaltenden biologischen Flüssigkeiten statthat.
2. Die TC-Konzentration in Rattenknochen ist proportional der Konzentration im Blutserum.
3. TC und CTC persistieren nach intraperitonealer Applikation über 28 Wochen im Rattenknochen.
4. Obwohl lebenslange CTC-Fütterung einen deutlichen Einbau im Rattenknochen zur Folge hat, konnte kein Tetracyclin im Knochen von Säugtieren gefunden werden, welche eine einmalige orale Dosis von 250 mg/kg KG erhalten hatten.

Hierzu wäre aber zu sagen, daß das eine Altersfrage ist; bei schnell wachsenden Jungtieren kann es nach einmaliger Gabe wohl zu Ablagerungen im Knochen kommen. (Dazu siehe Knothe, 1966 und Buyske et al., 1960). Letzterer führte quantitative Untersuchungen durch, die die Absorption von TC und CTC durch den Knochen betrifft und prüfte die Wirkung von Applikationsart und Dosierung an Ratten.

Nach einer einmaligen hohen oralen Dosis von 250 mg TC bzw. CTC/kg Rattengewicht wurden folgende Konzentrationen im Rattenknochen (Femur von männlichen

Ratten) gefunden. (Radioaktive Nachweismethode; C^{14} -CTC und Tritium-TC).

Tab. 137

Zeit post applicat.	CTC	TC
nach 4 Stunden	12,2 mcg/g	15,5 mcg/g
	10,8 mcg/g	6,6 mcg/g
	13,1 mcg/g	6,7 mcg/g
nach 24 Stunden	9,9 mcg/g	0,9 mcg/g
	8,9 mcg/g	1,8 mcg/g
	11,7 mcg/g	3,0 mcg/g
nach 4 Wochen	2,2 mcg/g	0,3 mcg/g
	2,4 mcg/g	0,4 mcg/g
	2,3 mcg/g	0,5 mcg/g

Nach i.v. Applikation von einmal 50 mg/kg KG waren die Werte bedeutend höher:

nach 4 Stunden um das ca. 4 - 6-fache höher (TC) als nach der oralen Applikation von 250 mg/kg KG.

Die Autoren stellten nach Langzeitfütterung kumulative Ablagerungen im Knochen fest, die sich aber für das Tier nicht schädlich auszuwirken schienen.

Brüggemann et al., (1966) prüften auch die Ablagerung von Tetrazyklinen im Knochengewebe von Tieren nach Tetracyclin-Zusatzfütterung. Sie setzten Geflügel, Schweine und Kälber im Versuch ein sowie die Antibiotika CTC, OTC und TC.

Ablagerung, Verteilung und Verbleib wurden mit mikrobiologischen Methoden untersucht.

Die Autoren fanden in den Epiphysen der Röhrenknochen einen relativ höheren Anteil der abgelagerten TC-Mengen als in der Diaphyse. Es besteht dem-

nach eine Abhängigkeit der Ablagerung vom Stoffwechsel des Knochens. Die Menge des abgelagerten TC steigerte sich mit Zunahme der Dosierung.

Bei konstanter Dosis sank der TC-Gehalt in den Knochen mit zunehmendem Alter und Wachstumsrückgang der Tiere. Nach Brüggemann et al. (1966) enthalten die Knochen aller mit TC gefütterten Nutztiere im Schlachttalter meßbare Antibiotika-Mengen. (Masthähnchen, 8 Wochen alt, Gesamtskelett nach Mast mit 10 ppm TC kann 100 - 160 mg antibiotisch wirksame Substanz enthalten).

Braten und Kochen in Wasser bleibt ohne Einfluß auf die Konzentration im Knochen. Durch Vorbehandlung mit sauren Lösungen ($\text{pH} \leq 6$) verringert sich die TC-Aktivität im Knochen, ohne daß ein Auftreten von Aktivität im umgebenden Gewebe festzustellen wäre.

Bezüglich der Veränderungen ^{von Tieren stammender} ~~von Tieren stammender~~ ^{Lebensmittel} durch CTC-Zusatz im Futter jener Tiere lagen nach Lorenz (1957) zur damaligen Zeit keine Angaben in der Literatur vor. Er selbst führte Untersuchungen an Würsten und Schweinskarree-Konserven durch, die aus dem Fleisch von Tieren hergestellt wurden, welchen täglich 30 mg CTC/Tier mit dem Futter verabreicht worden war, und stellte keinen Unterschied zu den von den Kontrolltieren stammenden Fleischerzeugnissen fest.

Nach Rembold (1965) bestehen zunächst schon in der vergleichenden Beurteilung der an verschiedensten Orten durchgeführten Versuche Schwierigkeiten, da unterschiedliche Beurteilungsmaßstäbe, verschiedene

Rassen, Geschlechts- und Altersgruppen sowie Fütterungs- und Haltungsbedingungen vorhanden sind. Autoren wie Jacquot et al. (1955) und Grashuis et al. (1958) meinen, daß das durch Antibiotika-Zufütterung gewonnene Mehrgewicht im wesentlichen durch Fett- und Wasserzunahme entsteht. Dagegen weisen Hock et al. (1958), Abraham et al. (1958) und Niesar (1957) einwandfrei nach, daß die Zunahmen durch echte Protein- und Zellvermehrung entstehen, wobei sich - so Landagora et al. (1956) - das Körpergewicht allgemein und nicht nur das Gewicht einzelner Körperteile erhöht.

Nach Harms et al. (1961), Jaksch et al. (im Druck), Amschler et al. (1953) u. Amschler et al. (1952) sind keine Geschmacksveränderungen des Fleisches festzustellen; nach Grau, (1956)* und Arpai et al. (1960) soll der Geschmack von Dosenschinken bzw. das Saffthaltevermögen des Schinkens in Dosen verbessert worden sein.

Rembold meint zusammenfassend, daß "Bedenken in Hinsicht einer Beeinflussung der Schlachtqualität nicht aufrechtzuerhalten" sind. (1965)

Nach Injektion von CTC in Rindfleisch war die antibiotische Wirksamkeit bei + 1° C in 4 Tagen vollständig verloren.

A 5)c Pharmakologie

Aus Arbeiten des Werkes wurden folgende Versuchsdaten entnommen:

Blutdruck: Hund, 50 mg/kg KG i.v. - keine Veränderungen;

* Grau et al. (1956)

- Vasomotorische Wirkungen: Hund, Katze, 20 - 100 mg pro kg/KG → keine Beeinflussung durch Epinephrin, Acetylcholin und Histamin;
- EKG: Hund, 5 - 50 mg/kg KG → keine Beeinflussung;
- Diurese: Ratten, 40 - 400 mg/kg KG oral verabreicht → bezogen auf den Harnstoff ist die Diurese 12,6-fach erhöht. Über die Na^+ - und K^+ - Ausscheidung sind keine Angaben gemacht;
- Blutzucker: Ratten, Hund, 150 mg/kg KG → keine Wirkung;
- Muskulatur: Kaninchen, Meerschweinchen → keine Wirkung auf den isolierten Darm oder auf den isolierten Uterus;
- antipyretische Wirkung: Kaninchen, Ratte → negativ;
- Zentralnervensystem: Maus, 100 mg Demethyl-CTC/kg KG → negativ;
- Nierenfunktion: Hund, Katze, 30 - 40 mg/kg KG OTC-HCL oder HCL alleine bei einem pH von 2,5 - nach Injektion: Hämoglobinurie; dieser Effekt konnte bei einem pH von 8,5 nicht beobachtet werden; Hund, 50 - 100 mg/kg KG i.v. → vorübergehende Albuminurie (1 - 2 Stunden). (Beobachtungszeit: 96 Stunden). Kaninchen 50 - 100 mg/kg KG → 1 mal Albuminurie wie bei Hund, 1 mal negativ. Ratten, 50 mg/kg KG → negativ (Werner, 1963).

A 5)d Die LD_{50} nach verschiedenen Applikationsweisen ist vergleichend mit der von TC und OTC in den Tabellen 138 und 139 dargestellt.

Untersuchungen zur Bestimmung der subakuten Toxizität wurden bei Mäusen und Ratten vorgelegt, (ein Teil der Autoren vergleicht TC, OTC und CTC, s. Tab.), sowie bei Hühnern, Schweinen und Hunden.

Mäuse: (Tab. 138)

Appl.	Antibiotika, LD_{50} (mg/kg KG)			Autoren
	TC	CTC	OTC	
p.o.	3560	2740	-	Maffii und Mainardi, (1955)
p.o.	>3000	>3000	-	Cunningham et al., (1953 - 54)
i.v.	157	107	149	Maffii und Mainardi, (1955)
i.v.	170	155	-	Cunningham et al., (1953-54)
i.v.	162	-	178	P'an et al., (1950)
i.p.	330	192	-	Cunningham et al., (1953-54)

Ratten: (Cunningham et al., 1953-54) (Tab. 139)

p.o.	>3000	>3000	-
i.v.	220	160	-
i.p.	320	335	-

(- = keine Angaben vorliegend)

Subakute Toxizität:

Tierart	Dosis	Antibiotikum	Applikations- art u.-zeit	Wirkung
Mäuse) *	100 mg/kg	TC	oral	Keine toxischen Erscheinungen, keine Blutbildveränderungen
	100 "	CTC	5 Tage/Wo	
	100 "	OTC	6 Wochen lang	
Ratten)**	500 -	TC	oral	Keine negativen Wirkungen (Blutuntersuchungen zu Anfang und zu Ende des Versuches; makro- und mikroskopische Untersuchungen wichtiger Organe ; Keine deutlichen Veränderungen)
	1000	CTC	täglich	
	mg/kg KG	OTC	14 Tage	
Ratten)**	400 mg/kg	TC	oral	wie im Versuch zuvor. (**))
	200 "	TC	täglich	
	100 "	TC	4 Wochen lang	
Ratten)**	20 ppm	CTC	oral	Wachstumsverbesserung gegenüber Kontrolltieren
	50	CTC	täglich	
			28 Tage lang	
Ratten)**	50 ppm	CTC	oral	Wachstumsdepression " "
			28 Tage lang	
Ratten)**	50 ppm	CTC	oral	Allgemeinbefinden bei beiden Gruppen ungestört
			90 Tage lang	
Hunde)*	steigende Dosen	TC	i.v.	Wachstumsdepression gegenüber Kontrolltieren
Hunde 10 Tiere	250 mg/kg KG	CTC	oral	Untersuchung: Haematopoetisches Bild, Leberfunktions- teste, Blutzucker; Sektion: anatomisch-histopatholog. Untersuchung; Keine Veränderungen
			14 Wochen lang	
				5 Hunde starben während dieser Zeit;
				Sektion: Kachexie (10-18 %-ige Gewichtsabnahme), fettige Degeneration der Leber, zellarmes Knochenmark, Atrophie der Milz und Lymphknoten. Dystrophie der Muskeln

Tab. 140 (Forst.)

Subakute Toxizität:

Tierart	Dosis	Futteradditiv	Applikationsart u.-zeit	Ergebnisse
Schweine) ^{**} (im 3-Wo -Alter abgesetzt)	100 ppm	CTC	oral 6 Wochen	Signifikant höhere Gewichts Zunahmen als Kontrollen hämatologische, urologische, pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Befunde o.B.
Schweine) ^{**} 4 ♂ u. 4 ♀ Tiere /Gruppe	100 ppm + 100 + 50 300 ppm + 300 + 150	CTC Sulfamethazin Penicillin CTC Sulfamethazin Penicillin	oral 42 Tage lang	Die ø tägliche Gewichtszunahme betrug 1 lb ($P < 0,1$ zu Kontrollen); keine ungewöhnlichen klinischen Symptome; keine Photosensibilität; hämatologische Untersuchungen o.B.; Harnanalyse o.B.; pathologisch-anatomische Untersuchungen: außer einigen Ascariden-Narben keine weiteren Veränderungen; pathologisch-histologische Untersuchungen o.B.
Schweine) ^{**} (6 Wo alt)	wie zu- vor 500 ppm + 500 + 250	CTC Sulfamethazin Penicillin	oral 98 Tage	Es konnten keine abweichenden Ergebnisse gegen-über dem zuvor genannten Versuch () ^{**}) festgestellt werden.
Schweine) ^o	250 mg/ kg KG	CTC	oral 28 Tage lang	gelbes Knochenmark, das jedoch keine histologischen Abweichungen zeigte. Andere toxische Reaktionen traten nicht auf.

Tab. 140 (Forts.)

Subakute Toxizität:

Tierart	Dosis	Futter- additiv	Applikations- art u.-zeit	Ergebnis
Hühner) ^{oo}				
"junge T."	0	CTC	oral	Mit 5000 ppm war die Gewichtsentwicklung noch nicht geringer als bei 10 und 100 ppm CTC; erst bei der Dosis von 10 000 ppm CTC war die Wachstumsrate geringer, jedoch noch immer größer als bei den Kontrolltieren.
	10 ppm	CTC	8 Wochen	
	100 ppm	CTC		
	1000 ppm	CTC		
	5000 ppm	CTC		
	10 000 ppm	CTC		

*) Cunningham et al., (1953-54)

**) Maffei und Mainardi, (1955)

**) English et al., (1953-54)

**) Autor nicht genannt, nur als Index 153 im CTC-Dossiers angegeben

**) Diermeier et al., (1959)

**) Elliott et al., (1964)

**) Drain et al., (1962)

**) Messersmith, (1964)

o) Cameron, (1951)

oo) Haenel et al., (1961)

Chronische Toxizität

Tierart	Dosis	Futter- additiv	Applikations- art u.-zeit	Ergebnis
Ratten) *	200 mg/kg KG	CTC	oral 31 Tage lang	Keine Unterschiede zu Kontrolltieren bezüglich Hämoglobin- gehalt, Blutzellelementen, Gewebe einiger Organe; pathologisch-anatomisch und -histologisch o.B.
Ratten) **	200 mg/kg 400 mg/kg KG	TC TC	oral 3 Monate	erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit; sonst keinerlei Veränderungen
Ratten) **	0,001 bis 50 ppm	CTC	oral 2 Jahre	Einteilung der beobachteten Kriterien (klinische Symptome, Hämatologie, pathologisch-anatomische und -histologische Untersuchung) entsprechend ihrer Normabweichungen in ungünstige (a), indifferente (b) und günstige (c) : Nur bei 50 ppm CTC traf die Beurteilung (a) zu: 1.) akute gastro-intestinale Störung bei ♂ Ratten im Absatzalter 2.) verzögerte Gewichtszunahmen, 3.) Ablagerung von sudanophilem Material in der Leber, 4.) bilaterale testikuläre Atrophie. Als indifferent (b) wurden befunden: 1.) Gelbfärbung der Knochen (bei Dosis 0,5-50 ppm CTC); 2.) Ablagerung von gelbem Pigment in den Milzfollikeln (bei Dosis von 50 ppm); als günstig (c) wurde beurteilt: 1.) reduzierte Morbidität und Mortalität bei chronischen Infektionen des Respirations-

Ta.b. 141 (Forts.)

Chronische Toxizität

Tierart	Dosis	Futter- additiv	Applikations- art u.-zeit	Ergebnis
				Fortsetzung von) ^{**} :
Hunde) ^{**} (2 T., 1 ♂, 1 ♀)	100 mg/kg KG	TC	oral 2 x täglich 5 Tage /Wo 3 Mon. lang	-traktres, des Mittelohres und der Haut, 2.) reduzierte Morbidität bei chronischen Niereninfekten. Der sehr sorgfältig und breit angelegte Versuch ist nicht voll aussagefähig, da die verwendeten Versuchstiere wegen chronischer Infektionen nicht als Normaltiere anzusehen sind. Die Ergebnisse, vor allem in höheren Dosierungen, müssen teilweise mit der Beeinflussung chronischer Infektionen in Zusammenhang gebracht werden.
Hunde) ^{**} (12 T.)	10 mg/kg KG 50 " 100 "	CTC CTC CTC	oral täglich 1 Jahr lang	keine Veränderungen (Leberfunktion, Blutgerinnungszeit, haemopoetisches System, Blutzucker) 5 Hunde zeigten gastro-intestinale Verstimmungen mit anschließender Erholung während der ersten Monate.
Hunde) ^o	150 mg/kg KG	CTC	oral 6 Monate	Bromsulphalein-Test: Nach 3-monatiger Applikation wurde eine Erhöhung der 30-Minuten-Retention festgestellt. Nach 6 Monaten war diese Retention noch verstärkt. Die Hündin hatte nach 6 Monaten einen Harn von geringem spezifischem

Tab. 141 (Fortsc.)
Chronische Toxizität

Tierart	Dosis	Futter- additiv	Applikations- art u.-zeit	Ergebnis
Hunde) ^{oo}	150 mg/kg KG	CTC	oral Zeit nicht angegeben	<u>Fortsetzung von)^o</u> : Gewicht und geringer Osmolarität. Nach 18 Std. Wasserentzug konzentrierte dieser Hund den Harn nicht mehr im selben Ausmaß wie in der Vorperiode. außer vergrößertem Schilddrüsengewicht und Kolloid- einlagerungen im Schilddrüsenewebe wurden keine Ver- änderungen festgestellt, die auf die Antibiotika- Zufütterung zurückzuführen gewesen wären.
Schweine) ^{**}	10 bis 200 ppm	CTC	oral 1,5 bis 30 Monate	Verbesserung der Gewichtszunahmen bei allen Tieren bis zu Verdoppelung der Werte; keine toxischen Wir- kungen feststellbar
Legehennen) ^{**}	0 (K) 100 ppm 100 ppm u. 0 0 und 100 ppm	- CTC CTC - - CTC	oral 18 Monate 6 Monate und 12 Mon. 6 Mon. und 12 Monate	(zweimalige Durchführung dieses Versuches: Beim 1. Mal mit weniger energiereichem Futter (750 cal/lb Futter), beim 2. Mal 950 cal/lb Futter) Untersuchungen: Eigröße, Eischalendicke, Dottergewicht und Vitamingehalt (B ₁ , B ₂ , Pantothensäure und B ₁₂); es wurden keine signifikanten Unterschiede zur Kontrolle festgestellt. Die mit CTC gefütterten Gruppen wiesen

Tab. 141 (Forts.)

Chronische Toxizität

Tierart	Dosis	Futter- additiv	Applikations- art u. -zeit	Ergebnis
				Fortsetzung von **) :
				eine günstigere Futterverwertung , geringere Mortalität sowie eine bessere Legeleistung und konstantere Erhaltung des Körpergewichtes während der Hauptlegeperiode auf. Die III. Gruppe produzierte mehr Eier während der folgenden 12 Monate nach Absetzen des CTC als die Kontrollgruppe.

Ratten) ♂ Generationsversuch

Die Tiere erhielten ein Futter, das zu 35 % aus dem Fleisch von Hühnern stammte, die 11 Wochen lang mit 1 g CTC/kg Futter (= 1000 ppm) gemästet worden waren, bzw. aus Hühnerfleisch, das für 2 Std. in eine 0,1 %-ige CTC-Lösung eingetaucht worden war. Im letzteren Fall zeigten die Ratten nach 6 Fütterungswochen eine Fluoreszenz der Knochen im UV-Licht. Es traten jedoch bis zur 7. Generation keinerlei Fortpflanzungsstörungen auf. Die Elterngeneration P und F₁ und F₂ vertrugen das gleiche Futter bis zu 7 Monaten ohne sichtbare nachteilige Erscheinungen.

Zu Gleichem Ergebnis kommt Karg (1962) mit seinem Generationsversuch an Ratten.

- *) Maffei und Mainardi (1955))** Dessau et al., (1957))** White - Stevens et al., (zit. nach Hines 1956)
-)** Tisch et al., (1954-55))^o Diermeier et al., (1959)
-)** Dessau et al., (1961))^{oo} Jackson et al., (1959)
-)** Cunningham et al., (1953-54))** Hines (1956))^o Brüggemann et al. (1961)

Gebauer (1960) zitiert die Autoren Vogel (1958) und Merkel (1956), die bei Untersuchungen an Rindern, die mit und ohne Antibiotikum (u.a. CTC) aufgezogen wurden, keinen Unterschied in den Befruchtungsergebnissen und in der Zuchtleistung feststellen konnten; jedoch erhielten die Versuchstiere eine bessere Beurteilung. Gebauer (1960) führt folgendes Beispiel an:

In einem Herdbuchbetrieb (Weidebetrieb) in Schleswig-Holstein wurden bei der Kälberaufzucht 9 Jahre lang hindurch nutritive Gaben von Antibiotika dem Futter zugesetzt. Es zeigten sich keine nachteiligen Folgen bezüglich späterer Leistungen. An nachfolgender Tabelle ist ersichtlich, daß von 1950 - 1959 nur geringe Leistungsschwankungen bestehen bezüglich der Jahresmilchleistung in kg und der Fettprozent:

Ø Jahresleistung				
Jahr	Kühe Anzahl	Milch (kg)	Fett (%)	Fett (kg)
1950	36	4,881	3,42	167
1951	40	4,443	3,44	153
1952	43	4,060	3,51	143
1953	37	4,525	3,49	158
1954	40	4,481	3,56	160
1955	40	5,283	3,68	188
1956	41	4,880	3,67	178
1957	57	4,648	3,69	171
1958	45	4,890	3,60	179
1959	60	4,628	3,62	167
1960	98	-	-	-

Tab. 142

Carpenter et al. (1953) verabreichten Schweinen (Läufer, ♂) 40 ppm CTC im Mastabschnitt vom Absetzen bis zu 200 lb Körpergewicht. Anschließend erhielten diese Tiere während 2 Trächtigkeits- und Laktationsperioden 5 ppm CTC als Futteradditiv. Auch

in diesem Versuch trat weder ein toxischer noch ein teratogener Effekt auf.

Catron (1953) fütterte ebenfalls 40 ppm CTC an 20 Schweine während der Läuter-, Trächtigkeits- und Laktationsperiode. Als Ergebnis wurde ein Ferkel/Wurf mehr gegenüber den Kontrolltieren geboren. In der Versuchsgruppe konnten 84 % Ferkel abgesetzt werden, in der Kontrollgruppe dagegen nur 59 %. - In einem anderen Versuch konnte Catron (1953) bei gleicher CTC-Dosierung keine Unterschiede in der Trächtigkeitsleistung der Sauen gegenüber den Kontrolltieren feststellen (25 Versuchstiere).

Bei der Verabreichung von 10 ppm CTC an 54 trächtige und nicht-trächtige Sauen wurden von Catron keine eindeutigen Ergebnisse erzielt.

Davey et al. (1955) stellte nach Gaben von 20, 100 und 200 ppm CTC an Schweine keine nachteilige Wirkung auf Wurfzahl, Geburtsgewichte und Absatzgewichte fest. Versuche im 2. Jahr mit den Töchtern der Sauen des Vorjahrtestes verliefen mit vergleichbaren Ergebnissen. Das geringere Durchschnittsgewicht der Ferkel der 2. Generation wurde auf die Verwendung jüngerer Sauen zur Zucht zurückgeführt.

Zu ähnlichen Versuchsergebnissen kommen Vestal et al. (1952), Beeson et al. (1953), Carpenter (1951) und Dyer (1952) mit jeweils 40 ppm CTC bis 60 ppm CTC an Sauen. (s. Tabelle 143)

Sewell (1956) berichtet über einen 5-Generationen-Versuch: 30 - 60 Tage vor der Geburt erhielt eine Gruppe der Schweine 10 ppm CTC. Sofort nach dem Absetzen wurden die Ferkel auf die gleiche Weise behandelt (10 ppm CTC). Dieser Zusatz wurde den ganzen Versuch hindurch beibehalten. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 144 zu entnehmen. Teratogene oder toxische Erscheinungen, die auf die fortgesetzte CTC-Zufütterungen hätten zu-

rückgeführt werden können, traten nicht auf. Jedoch war eine positive Beeinflussung bezüglich der Zahl der abgesetzten Ferkel zu vermerken.

Hines (1956) gibt folgende Literatur-Zusammenstellung: (Tab. 143)

Investigators	Chlorotetracycline, Gm./ton	No. sows and gilts		Av. no. pigs/litter	Av. birth wt., lb.	Pigs born dead, %
		Started	Farrowed			
Carpenter and Lauson (314) ²⁷	0 (a)	16	15	7.0	2.95	7.1
	20 (a)	23	17	8.3	2.98	4.8
	0 (b)	14	14	10.6	2.9	13.9
	20 (b)	14	14	8.6	3.1	5.8
Cotnam (197) ²⁸	0	20	18	8.9	2.89	9
	40	20	19	9.7	2.84	16
	0	10	7	6.9	2.90	10
	20	11	10	6.1	2.88	5
	0	25	20	10.0	2.90	10
	40	25	19	10.3	2.86	8
	0	24	20	10.3	2.9	4
	10	24	22	10.0	3.0	11
	0	30	25	8.8	3.1	5
	10	30	26	10.6	3.0	6
Davey et al (318) ²⁹	10		4	10.0	2.64	5
	50	16	5	7.2	3.06	20
	100		3	6.7	3.08	4.5
	10	8	3	7.0	2.66	38
	50	8	4	9.5	2.13	3.4
	100	8	7	8.7	2.51	3.1
Vestad et al (315) ³⁰	0	13	11	8.8	2.45	6.2
	20	26	25	9.1	2.50	4.7
Beeson et al (317) ³¹	0	13	12	9.8	2.51	0.9
	10	13	12	9.1	2.36	2.8
	20	13	10	9.4	2.60	7.4
	30	13	12	9.4	2.62	0.9

Tabelle 144:

Reproductive Performance of Sows Fed Chlorotetracycline as Compared with Controls (132)

	Fall 1953		Spring 1954		Fall 1954		Spring 1955		Fall 1955	
	Treated	Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated	Control
Sows bred	9	8	11	12	11	11	16	14	10	10
Sows farrowed	7	8	11	12	9	10	15	13	9	7
Av. no. pigs—alive	9.1	10	9.3	8	9.3	8.5	9	8.8	8.9	10.3
Av. no. pigs—dead	1.7	0.75	0.9	1.08	1.0	2.7	0.67	0.77	0.55	0.86
Av. birth wt., lb.	2.7	2.06	2.69	2.69	2.75	2.79	2.92	2.7	2.69	2.89
Av. 21 day wt.	11.1	10.38	11.59	10.85	9.14	10.18	11.29	11.21	9.53	8.58
Av. no. pigs weaned	6.4	5.5	8.61	6.25	6.7	4.7	6.53	6.15	6.38	6.0
Av. weaning wt.	30.5	31.29	32.1	31.1	32.12	35.7	31.47	37.0	36.9	32.44
Total lb. weaned	193.2	172.1	377.3	191.37	215.20	167.8	225.1	237.5	235.4	194.6

Die Autoren Cunha (1958), Sewell et al. (1959) und Sewell et al. (1958) erhielten in ihren Versuchen mit Antibiotika-Dauer-gaben zwar keine Erhöhung der Wurfgröße und des Absatzgewichtes im Alter von 21 - 56 Tagen gegenüber Kontrollen, jedoch eine größere Anzahl lebend geborener Ferkel.

Wallace et al. (1956) verfütterten 40 ppm CTC an Sauen während 5 aufeinander folgenden Trächtigkeits- und Säugeperioden. Sie konnten keine spezifische Wirkung negativer oder positiver Art auf Zuchtfähigkeit und Leistungen der Nachkommenschaft feststellen.

Auch Haring (1958), Jeschko (1958) u. Schmidt (1959) stellten nur positive Ergebnisse und keinerlei Toxizitätserscheinungen nach CTC-Gaben fest (keine Dosis-Angaben). (Alle 6 Autoren zitiert bei Gebauer, 1960)

Die intrauterine Behandlung der Uterusinfektion (Baier, W. 1958) mit 1000 mg CTC und höheren Dosen führte zu erhöhter Befruchtungszahl und trotz nachweisbarer CTC-Rückstände weder zu Follikelstörungen noch zur Beeinflussung von Befruchtung und Nidation.

Gebauer (1960) führt die positive Entwicklung eines Schweine-Herdbuchbestandes an, der insgesamt seit 6 Jahren Antibiotika in Mengen von 30 - 40 mg/Tier und Tag erhielt. (s. Tab. 145)

Kälber von Milchrassen erhielten in einem Versuch von Foreman et al. (1961) täglich mit dem Futter CTC (- Dosis nicht angegeben) bis wenigstens 15 Monate vor ihrem ersten Abkalben; es wurden bei der Nachkommenschaft keine teratogenen oder cancerogenen Anzeichen bemerkt.

Stonmutterzau
1955 — 1960

(Stand am 1.3.1960)

Stammuttersau 1955 — 1960	Anzahl der		Nachzucht F ₁ Anzahl der (1957 — 60)			Nachzucht F ₂ Anzahl der (1958 — 60)			Nachzucht F ₃ Anzahl der (1959 — 60)				
	Würfe	Ferkel	Züchtlinge ♂ abgeferkelt	Würfe	Ferkel	Züchtlinge ♂ abgeferkelt	* (Jungsaunen)	Würfe	Ferkel	Züchtlinge ♂ abgeferkelt	* (Jungsaunen)	Würfe	Ferkel
9676 (1955 — 58)	6	62	4	21	212	15	4	25	260	8	15	12	123
9677 (1955 — 57)	5	41	5	13	121								
9492 (1955 — 56)	4	27	1	4	38	3		14	143	6	2	14	138
9694 (1955 — 57)	4	43	5	18	188	10	5	29	287	5		9	94
1066 (1955 — 56)	2	22	2	8	106	6		14	131		1		
1240 (1957 — 60)	6	75	4	8	83		1						
1355 (1957 — 58)	3	42	14	31	326								
1356 (1957 — 58)	2	17	1	4	58	3		4	23				
1357 (1957 — 59)	5	46	2	5	58								
1359 (1957 — 59)	4	43	3	8	74	1	2	1	7				
1360 (1957 — 58)	3	13	2	6	58								
105 (1957 — 58)	3	39	3	5	44								
1361 (1958)	2	19	2	4	59								
1701 (1958 — 59)	4	36	1	2	14								
1702 (1958 — 59)	3	23	1	2	21								
1703 (1958 — 59)	4	35	1	1	9								

* Tiere, die am 1.3.1960 erstmalig tragend waren, aber noch nicht abgeferkelt hatten

Tabelle 145

Hines (1956) zitiert viele Versuche bezüglich der Legehennenfütterung mit CTC, (26 Literatur-Angaben). Hierbei wurde CTC in Dosen von 10 - 200 ppm verwendet. Die Versuchsdauer betrug 18 Monate; es konnte keine Toxizität festgestellt werden, im Gegenteil, die meisten Autoren berichteten von günstigen Effekten auf Wachstum, Futterverwertung, Eierproduktion und Brutfähigkeit.

Sizemore et al. (1952) setzten CTC während der Wachstumsperiode bei Hühnern ein und verbesserten damit die spätere Produktionsleistung. Auch war die Brutfähigkeit der Eier von Hennen, die während der Wachstumsperiode CTC bekamen, um 6 - 18 % größer als bei den Kontrollen, obgleich das Antibiotikum zu Beginn der Geschlechts-

reife abgesetzt worden war.

Diese Versuchsergebnisse der CTC-Verabreichung an Hühner von 1-18 Monate Dauer bei Dosierungen von 10-200 ppm zeigen, daß keine schädlichen Wirkungen auftreten. Die Mehrzahl der Autoren berichtet von Verbesserung des Wachstums, der Fortpflanzung und ^{von} Verringerung der Mortalität.

Nach Jukes et al. (1952) tolerierten embryonierte Hühnereier zwischen dem 7. und 17. Bruttag 1,2 mg CTC, die an drei aufeinanderfolgenden Tagen (7., 8. und 9. Tag) gegeben wurden.

Lepine et al. (1950) beobachteten in Gewebekulturen geringe aber beständige Verminderung der Proliferation von Hühnerembryo-Herzellen und von Epithelzellen durch 10 mcg CTC/ml Kulturmedium. Höhere Dosen hemmten das Wachstum deutlich. In Gehirnzellkulturen hemmten 100 mcg CTC/ml das Auswachsen der Zellen, während 10 mcg CTC/ml keine Wirkung zeigten.

Toxische Wirkung der Metaboliten

Benitz und Diermeier, 1964 machten folgende Versuche zur Feststellung einer eventuellen toxischen Wirkung der drei Metaboliten:

1. Anhydro-TC-Hydrochlorid,
2. Anhydro-4-epi-TC-Hydrochlorid,
3. 4-epi-TC als Ammoniumslaz.

Tab. 146

Tierart	Applikation	Dosis mg/kg KG	Metabolit (Nr.)
Ratten	oral 1 x	1000	Nr. 1
		1000	Nr. 3
Hunde	i.v. 1.Tag und 2.Tag	10	Nr. 1 bzw. Nr. 3
		20	Nr. 1 bzw. Nr. 3

In keinem Fall war eine toxische Wirkung erkennbar.

Ratten 6 Tiere	oral 1 x	1000	Nr. 2
Der Sektionsbefund zeigte Nekrosen in den Nieren, bei 2 Tieren schwerste, bei 2 weiteren erhebliche, bei einem Tier leichte und bei einem keine. Außerdem wurden in vivo Proteinurie, Glucosurie, Zellfragmente im Harn sowie Erhöhung der SGOT bis um das 30-fache für ca. 24 Stunden festgestellt.			

Hund (1 Tier)	i.v. 1.Tag und 2.Tag	10 20	Nr. 2
Beobachtung: öfteres Erbrechen, Hämaturie 6 Stunden post injektionem; Glucose und Proteine im Harn waren →			

negativ, Haemoglobin positiv (+++). 96 Stunden nach der 2. Injektion trat der Tod ein. Der Harnstoffgehalt im Blut betrug zu diesem Zeitpunkt 70 mg %. Die Nieren wiesen schwerste Veränderungen auf: neben starken Ödemen des gesamten Nierengewebes zeigte die Rinde gelbbraune Verfärbungen mit strichförmig roten Streifen, am Übergang zur Medulla war die Rinde eingezogen, die Medulla selbst war blaß.

Die mikroskopische Untersuchung der Niere ergab hochgradige Nekrosen der Tubuli, ein desquamiertes Epithel; im Cytoplasma zeigte sich eine Vakuolisierung, mitunter bis zur Nekrose reichend; daneben bestand Kernpyknose bzw. Karyorhexis; die Bowman'sche Kapsel war geschwollen. Die Tubuli der Medulla waren mit hyalinem und nekrotischem Gewebe ausgefüllt.

Moser et al. (1958) prüften, ob eventl. beim Erhitzen Abbauprodukte des CTC entstehen. Sie fütterten Ratten 90 Tage lang mit Rationen, die verschieden zubereitete CTC-Zusätze enthielten:

- a) CTC gekocht bei pH 4,5,
- b) CTC autoklaviert bei pH 7 - 8 und
- c) CTC trocken erhitzt bei 190° C.

Gegeben wurden jeweils Rationen mit 0,04 %, 0,2 % oder 1 % dieser CTC-Zubereitungen. Im Vergleich zu den Kontrolltieren waren keine nachteiligen Reaktionen, jedoch ein deutlicher nutritiver Effekt (bessere Gewichtszunahme) feststellbar.

Shirk et al. (1956-57) untersuchten den Abbau des CTC auf folgende Weise: frisch geschlachtetes, aus-

genommenes Geflügel (Huhn) wurde 24 Stunden lang in Leitungswasser mit 100 mcg CTC/ml bei 4° C getaucht, dann gut entwässert und anschließend 90 Min. gekocht; dabei bildete sich Iso-CTC. Shirk (1957) zeigt im Rattenversuch, daß nach Futtergaben, die 1 % CTC enthalten, im Verdauungstrakt der Ratte Iso-CTC entsteht. Iso-CTC ist mikrobiologisch inaktiv. Die orale LD₅₀ bei Mäusen liegt >log/kg KG.

Clyne et al. (1968) bringt eine zusammenfassende Dokumentation aus jüngster Zeit, die Langzeitstudien mit CTC betrifft.

Dessau et al. (1961) stellten nach einem 2-Jahresversuch mit Ratten, deren Futter 1 % CTC enthielt, keine Anzeichen cancerogener Veränderungen fest. (s.Tab.14).

Sewell et al. (1958) fütterten Schweine mit CTC-haltigem Futter durchgehend über 3 Generationen und konnten keine teratogenen oder cancerogenen Anzeichen beobachten. (vergl. auch Sewell (1956), S.343)

Weder beim Tier sind bisher infolge einer Zufütterung von CTC oder CTC-haltigen Fermentationsprodukten, noch beim Menschen infolge des Verzehrs von mit CTC gefütterten Tieren jemals allergische Reaktionen beobachtet worden (Rembold, 1965).

Jedoch ist beim Menschen in seltenen Fällen eine Sensibilisierung nach therapeutischer lokaler Anwendung des CTC festgestellt worden (Vonderbank, 1956; Walter et al., 1965; Welch et al, 1958; Weinstein et al., 1959; Schoog et al., 1961; Clyne et al. 1968).

Welch et al. (1958) berichten, daß bei der Überwachung von 827 Krankenhäusern mit fast 200 000 Betten, mehr als 1600 Ärzten und mehr als 3400 Krankengeschichten, welche 10% lebensbedrohende Reaktionen gegenüber Antibiotika erbrachten, nur 1 Bericht einer ernstesten Hautreaktion, 1 Bericht einer Granulocytopenie und 3 Berichte eines anaphylaktischen Schocks in Verbindung mit Tetracyclinen (sowohl OTC, CTC und TC) zu verzeichnen waren.

Experimentelle Untersuchungen über die antigenen Eigenschaften des CTC, seiner Metaboliten, der eventuellen Zersetzungsprodukte und Verunreinigungen liegen nicht vor.

- A 5)e Tetracycline bilden mit 2- und 3-wertigen-Kationen (wie z.B. Fe, Al, Cu, Ni, Mg, Mn, Ca) meist antibakteriell inaktive Chelatkomplexe, die das freie, resorbierbare Tetracyclin binden und damit nicht zur Resorption kommen lassen. Eine CTC-Resorptions-Verbesserung ist also möglich durch geringere Ca-Konzentration im Futter oder durch gleichzeitige Gabe anderer Metallkomplexbildner.

Andererseits ist es denkbar, daß bei subklinischen Mangelsituationen durch Tetracycline Spurenelemente sowie Erdalkalien soweit abgebunden werden, daß dadurch Störungen klinisch manifest werden. Der Zusatz von Terephthalthsäure führt zu höheren Blutkonzentrationen infolge verminderter CTC-Ausscheidung (Vonderbank, 1956; Jaksch, zit. in Brunner und Machek, 1962; Stokstad et al., 1959; Luther, 1964; Albert et al., 1959; Albert et al., 1953; Regna et al., 1951; Ishidate et al., 1953; und Walter et al., 1966).

Die antibiotische Beeinflussung der Mikroflora des Darms bei ungenügender Zufuhr von Vitamin B und Vitamin K machen nach March und Biely (1967) Mangelercheinungen möglich.

In der Kompatibilität mit anderen Zusatzstoffen ist das CTC von zwei Seiten her zu betrachten: von chemotherapeutischer und von nutritiver Seite. Im ersteren Fall kann eine Kombination mit Penicillin, Bacitracin oder Streptomycin je nach Keimart durch Antagonismus ungünstig sein. Eine nutritive Wirkung von CTC und Penicillin ist nachweisbar (s. Elliott et al., 1964; Messersmith et al., 1964 und Messersmith, 1964). Giovannini (1962) beobachtet eine additive therapeutische Wirkung bei Kombination des CTC mit anderen Tetracyclinen, mit Chloramphenicol, Erythromycin, Carbo-mycin und Sulfonamidpaste. Mehrjährige Beobachtungen von Taegue (1960) sprechen für eine positive Anwendung von Kombinationen des CTC mit Bacitracin, Penicillin, Streptomycin und Sulfaquinoxalin in der Schweinefütterung.

Außer den hier genannten berichten folgende Autoren von analogen Ergebnissen: Drain (1962), Elliott (1967), Messersmith (1967), Zimmer et al. (1967) und (1968) und Shor et al. (1967).

- A 5)f Über die Abbaufähigkeit der Substanz in der Umwelt liegen keine Angaben vor.

B 1) Fütterung - CTC - Broiler

Im Dossier sind 6 Fütterungsversuche bei Broilern mit CTC-Zusatz genauer beschrieben (s. Tab. 147). Außerdem ist nur eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse von 15 verschiedenen Autoren vorhanden. (s. Tab. 148 a, b) In einem zusätzlichen Versuch werden 10 - 10 000 ppm CTC verabreicht, wodurch dieser Versuch dem Kapitel der Toxikologie zugeordnet werden muß. In diesem Versuch starben jedoch von den Kontrolltieren über $\frac{2}{3}$, sodaß eine Auswertung bezüglich Gewichtsentwicklung und Futterverwertung nicht möglich ist.

Fütterung - CTC - Puten

1 Versuch mit Puten ist beschrieben worden, (s. Tab. 149)

Fütterung - CTC - Schweine

2 näher beschriebene Versuche mit Schweinen liegen vor, (s. Tab. 150), wobei in einem Versuch die Tiere unterschiedlichem Stallklima ausgesetzt wurden. Des weiteren liegt eine Zusammenfassung von 21 Stall- und 3 Weideversuchen vor, die sich über den Zeitraum von 1950 - 1963 verteilen. Die Gewichtszunahmen der Versuchstiere sind statistisch signifikant gegenüber denen der Kontrolltiere verbessert. ($P < 0,1$) - 11 Literaturstellen sind angegeben.

Ein dritter angegebener Versuch schließlich ist weniger als nutritiver Fütterungsversuch zu betrachten, sondern vielmehr als Langzeitversuch. (s. Langzeitversuche ad A 5) d)

Die Fütterungsversuche lassen deutlich eine positive Wirkung des CTC auf Wachstum und Futterverwertung bei Schweinen erkennen.

Fütterung - CTC - Kälber

In dem vorgelegten Kälbermastversuch liegt das Gewicht nicht auf dem CTC-Zusatz und seiner Wirkung, sondern auf dem Verhältnis Eiweiß : St.E. und dessen Auswirkung auf die Gewichtsentwicklung der Tiere,

Fütterung - CTC - Rinder

2 Versuche mit Mastrindern sind beschrieben worden. (s. Tab. 151)
Des weiteren ist eine Tabelle von Rinderversuchen mit Antibiotika-Zufütterung vorgelegt, die in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt wurden. (s. Tab. 152)

Tierart: Broiler ()^{*} CTC-HCL)

Tab. 147

355

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen
Zahl/ Gruppe x Wdhlg	Geschl.	Anfgs- alter u.-KG Ø, (g)	Dosis (ppm)) [*]	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht Haupt- wirkgs- zeit	Futter- verwer- tung	und Allge- mein-Daten
20	-	1 Tag	- (K)	Add.: CTC-HCl	el. be-	insges.			K: 4. Wo 282 g KG
20			20	hdl.-übl. Küken- aufzuchtfutter;	heizte Batterien	6 Wo	18,45 11,85	- -	6. Wo 541 g KG (Versuch v. 1950)
				Vit B ₁₂ -Zusatz (0,2 %) im 1., 2. u. 3. Versuch; (67 % Mais, 24 % Sojabohn- nenkuchen)	mit Sieb- boden	6 Wo		-	(FV nicht angeg.)
20	-		- (K)			6 Wo		-	K: 4. Wo 271 g KG
20	-		20			4 Wo	22,15	-	6. Wo 530 g KG
						6 Wo	14,5	-	(Vers. v. 1950)
20			- (K)			4 Wo		-	K: 4. Wo 291 g KG
20			5	Futter und Was-		4 Wo	19,6	-	(Vers. v. 1951)
20			10	ser ad libit.			15,8	-	
20			20				25,8	-	
10			- (K)			4 Wo		-	K: 4. Wo 203 g KG
10			5				25,34	-	(Vers. v. 1951)
10			10				29,55	-	
10			20				51,7	-	
20	♂: ♀ = 1:1		- (K)			6 Wo		-	K: 4. Wo 278 g KG
20			10			4. Wo	8,63	-	6. Wo 544 g KG
						6. Wo	5,7	-	
20			10			4. Wo	24,8	-	
						6. Wo	18,2	-	
18	♂		10			4. Wo	11,2	-	K: 4. Wo 303 g KG
						6. Wo	10,9	-	6. Wo 606 g KG

TABLE 148 a
Percent improvement in weight of broilers as result of feeding antibiotics.
(Antibiotics were fed as 10 mg/kg of diet unless otherwise noted.)

Reference	Bacitracin	Chlor- tetracycline	Oxy- tetracycline	Procaine Penicillin
Combs, 1951			1.5	
Matterson, Singen, 1951 ..	112	92	8	13
Anderson, <i>et al.</i> 1952 ..				4
Slinger, <i>et al.</i> 1952 ..		43		4
West, Hill 1955	3	3	10	21
Kuit, 1961		2		21
Combs, Bossard, 1963 ..	52	53	43	42
Nijveld, 1963				22
Vogt, 1966	51			
Peter, <i>et al.</i> 1966 ..	153	93	63	
Baelum, Petersen, 1966 ..				31
Baelum, Petersen, 1967 ..	11		2	
Turek, <i>et al.</i> 1967 ..		33		
Gehle, Commons, 1968 ..				51
Gard, <i>et al.</i> 1968 ..				21

Footnotes:

1. 2 to 5 mg/kg. 2. 6 to 9 mg/kg. 3. 15 to 20 mg/kg.

TABLE 149 b
Percent improvement in feed efficiency of broilers as result of feeding antibiotics.
(Antibiotics were fed as 10 mg/kg of diet unless otherwise noted.)

Reference	Bacitracin	Chlor- tetracycline	Oxy- tetracycline	Procaine Penicillin
Combs, 1951			3.5	
Matterson, Singen, 1951 ..	42	42	2	6
Anderson, <i>et al.</i> 1952 ..				3
Slinger, <i>et al.</i> 1952 ..		1.53		4
West, Hill, 1955	1.5	3	10	31
Kuit, 1961		1.0		1.21
Combs, Bossard, 1963 ..	1.52	1.53	23	1.52
Nijveld, 1963				1.82
Vogt, 1966	2.41			
Peter, <i>et al.</i> 1966 ..	123	83	—13	
Baelum, Petersen, 1966 ..	—	—	—	31
Baelum, Petersen, 1967 ..	31	—	1	—
Gehle, Commons, 1968 ..				1.41
Gard, <i>et al.</i> 1968 ..				1.31

Footnotes:

1. 2 to 5 mg/kg. 2. 6 to 9 mg/kg. 3. 15 to 20 mg/kg.

aus Dossier, Anlage 60; (Bird, H.R., 1968)

Tierart: Puten (Broad Breasted Bronze Poults)

Tab. 149

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen und Allgemein- Daten
Zahl/ Gruppe x Wählg	Geschl. -alter	Anfangs- alter	Dosis (ppm) x	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	
20	♂:♀=1:1	1 Tag	- (K)	hdl-übl. Putenauf- zuchtfutter (23% Weizen, 15% Mais, 43% Sojabohnenöl- kuchen); Vit A-D ₁	el. beheiz- te Batte- rien mit Drahtboden	4 Wo	-	K: ♂ 545 g KG ♀ 462 g KG FV: 1,91
10	♂		10				14,3	
10	♀						9,3	
10	♂		50	10 000 IE/g, VitD ₃ Vit B ₁₂ , etc.			21,3	je 1 Tier in K-u. 200 ppm- gruppe gestor- ben;
10	♀						19,3	
10	♂		200	Protein 28,4 % Lysin 1,63 % Futter in Brei- form gegeben			9,5	Kein Tier wies "white barring on the flight feathers" auf.
10	♀						16,7	

) x CTC

Tierart: Schwein (Mast-)

Tab. 150

Tiermaterial		Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen und Allge- mein-Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Alter u./od. KG bei Versbeg.	Dosis (ppm))*	Futterart (a) und Haltungs- form (b)	Beob.-Zeit	Haupt- Gewicht -zeit Futter- verwer- tung	
12 x 1	-	Absetz- alter, ø 40 lbs	-(K)	(a) Alle Versuchstiere er- hielten ab der 2. Lebenswo- che täglich 40 ppm CTC Grünfutter u. "Purdue supple- ment 2" (= 4% Protein, 4 % Ca, 2 % P) und Mais (b) Sammelbuchten 30x40 Fuß, Betonboden mit Roggenstroh ab 7. Lebenstag	42 Tage	-)*	K: Endgew.: 186 lbs tägl. Zu- nahme: 1,52 lbs FV.: 3,09 (1 Kümmerling) ^x entfernt, 41 lbs in 56 Tg.)
12 x 1			50			9,2	0,0
12 x 1			100			7,2	3,2
12 x 1) ^x			150			11,8	0,0
12 x 1			200			6,6	0,0
12 x 1			250			11,8	0,0
I 2 x 5	insges.	18 kg	20/10	(a) Anfangsmast-Fertigfuter		4	4,15
II 5 x 1	14 ♂		-(K)	bei ca. 67,2 kg KG Umstel-		-	-
III 2 x 5	(kastr.)		20/10	lung auf Endmastfuter		4,3	4,08
IV 5 x 1	u. 16 ♀		-(K)	(b) Einzelfütterung; Haltung in Buchten; "optimales" u. "suboptimales" Stallklima (IIIu. IV 10°C, I u. II 20°C)		-	-
							FV.: 3,491 (II) 3,579 (IV)

) * Die Hauptwirkungszeit des CTC geht aus den Versuchsaangaben im Dossier nicht hervor, da keine zwischenzeit-
lichen Ergebnisse angegeben sind.

) ** Differenzen statistisch hochsignifikant gesichert (P < 0,01)

) * CTC

Tierart: Mastbullen (Schwarzbunte)

Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen
Tiermaterial	Zahl/Gruppe	Anfangs-Gruppe	Dosis (ppm)	Haltungsform und Futterart	
x Wdhlg. u.-KG (Ø; kg)					und Allgemein-Daten
56. Leb.-Wo					
10 x 1	270,4	I	-(K ₁)	Weidemast ohne Kraftfutterzusatz	(Je 7 Tiere/Gruppe stammten aus eigener Zucht)
10 x 1	271,5	II	-(K ₂)	Weidemast mit Kraftfutterzusatz	Endgewichte: I 407,6 kg II 440,7 kg III 469,7 kg
10 x 1	272,6	III	100 *	dessen Gehaltswerte pro kg : 181 g verd. Eiweiß 708 St.E. 150 mg Santoquin zur Stabilisierung des Futters	Ø Zunahme b. Gr. I (während der Weidemast): 137,2 kg II 169,2 kg III 197,1 kg Ø tägl. Zunahme seit Mastbeginn : I 817 g (Bezugsgröße)
					Gewichtsverlust nach ersten 12 Weidetagen:
					I II III
					19 kg 17,5 kg 13,4 kg

* CTC ; ** Verbesserung von Gr.III gegenüber Gr.II;

*** Verbesserung. der Futterverwertung bezügl. Kraftfutterverzehr/kg Zunahme (Gr.III geg. Gr.II)
(Gr.II: 0,993 kg Kraftfutter/kg Zunahme)

Tab. 152 Rindermastversuche mit Antibiotika in der Bundesrepublik

Versuchsansteller	KG	VG	Antibiotikum	Stallmast tägl. Mehr- zunahme	Weidemast tägl. Mehr- zunahme	Versuchs- dauer Tage	Mehrzu- wachs kg	absolute tägl. Zunahmen + KG	VG
	n	n	80 - 100 mg Tier/Tag	g	g	%		g	
Hoffmann (1961)	5	5	Aureomycin	109 10,8	-	332	36,4	1010	: 1119
Wenzler (1964)	7	7	Aureomycin	136 13,1	-	126	17,0	1036	: 1172
Coenen (1964)	6	6	Terramycin	88 10,8	-	159	14,0	811	: 899
Fink, Deggendorf, Zeit (1964)	16	30	Terramycin	266 33,1	-	98	26,1	803	: 1069
Versuch A	20	20	Terramycin	144 30,5	-	154	22,2	472	: 616
Versuch B	25	26	Terramycin	-	49	7,9	5,0	618	: 667
Berner (1963)	8	8	Aureomycin	-	166 20,8	161	26,7	797	: 963
Berner, Peters (1964)	10	10	Aureomycin	-	166 16,5	168	27,9	1007	: 1173
Berner (1965)	10	10	Aureomycin	-	127 15,1	154	19,5	842	: 969
Meyer (1966) ¹	10	10	Terramycin (200 mg)	154 16,9	-	224	34,4	913	: 1067

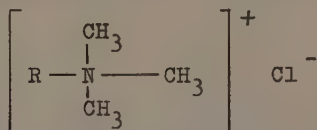
¹ KG = Kontrollgruppe, VG = Versuchsgruppe
n = Tierzahl

¹ = bei 80 - 100 mg Terramycin Tier/Tag nur unbedeutende Mehrzunahmen

aus Dossier, Anlage 107 (Bruggemann et Jents, 1966)

Oxytetracyclin

- A 3.) Oxytetracyclin wird in Form einer quaternären Trimethylammonium-Verbindung als Futterzusatz verwendet. Als Ammoniumbase wird Trimethylhexadecyl-ammonium-stearat (= Arquard-Sterat, OTC-QAC) benutzt.



Diese OTC-Form verliert bei trockener und zimmer-temperierter Aufbewahrung im Monat nur 0,4 - 0,7% der antibiotischen Aktivität. Nach 6-monatiger Lagerung bei 37° C sind noch 95 %, nach 24-monatiger Lagerung bei 25° C noch 90 % der Aktivität vorhanden.

Es bestehen in Deutschland für das nutritiv verwendete OTC folgende Reinheitsanforderungen:

OTC (Reinsubstanz)	mindestens	90,0 %
An-hydro-OTC	maximal	0,1 %
Epi-OTC	maximal	1,0 %
CTC	maximal	0,1 %
TC	maximal	1,0 %

OTC als Fermentationsprodukt entspricht diesen Reinheitsanforderungen; Trägerstoffe zur Herstellung von Praemixen sind:

Bolus alba,
Sojaextraktionsschrot,
Süßmolkenpulver, u.a.

A 4.) Bestimmungsmethoden für OTC und seine Metaboliten:

a) In Reinsubstanz:

1. Eisenchloridmethode, 1 mg/10 ml nachweisbar
(bzw. 0,1 mg/g oder 100 mcg/g)
2. UV-Absorption, 25 mcg/ml

b) In Futtermitteln:

Mikrobiologisches Verfahren:

bei Konz. < 1000 ppm: Plattendiffusionsverfahren;
mit *Bac. cereus* als Testkeim var. *mycoides*

bei Konz. > 1000 ppm: Röhrchenverdünnungstest
(oder in Vormischung) mit *Staph. pyog.* var.
aureus als Testkeim

Empfindlichkeit für OTC und TC: 0,06 - 1,0 mcg/ml

OTC: 0,01 - 0,2 mcg/ml

c) In tierischen Produkten:

Mikrobiologisches Verfahren, Testkeim *Bac. cereus*
var. *mycoides*

Gewebe	Nachweisbarkeitsgrenze (mcg/g bzw. ml)
Muskel	0,125
Leber	0,15
Herz	0,15
Muskelmagen	0,1
Niere	0,125
Haut und Fett	0,15
Eidotter	0,50
Eiklar	0,125
Milch	0,125

Tab. 153

Der Nachweis von OTC in Milch ist nur möglich, wenn
OTC allein vorliegt oder in Kombination mit Neomycin
und/oder Oleandomycin (Chas. Pfizer u. Co.).

d) In Kot und Harn von Tieren:

Mikrobiologisches Verfahren

Nachweis der Seitenkette von OTC geschieht kolorimetrisch mit Hilfe des Bromphenol-Blau-Reagens in den Geweben; dabei entsteht eine Empfindlichkeit von 0,5 ppm (Pfizer).

A 5)b (ad Bilanz und Stoffwechsel)

Ratte: Nach oraler Verabreichung von OTC werden ca. 74 - 84 % der Dosis im Laufe von 4 Tagen mit Harn und Kot ausgeschieden (Firma Pfizer, USA).

Huhn: Einmalig wurde eine orale Dosis von 400 ppm bzw. 1000 ppm bezogen auf die Futteraufnahme in Form einer Kapsel verabreicht; 96 Stunden nach Aufnahme des OTC wurden die Tiere getötet. Die Hauptausscheidung findet in den ersten 24 Stunden statt; nur ca. 55 % der applizierten Dosis war mikrobiologisch wiedergefunden. (Frage: Wo ist der Rest?)
(Werksversuch)

Masthähnchen: (9 Wochen alt) 200, 500 und 1000 ppm OTC wurden 1 Woche lang oral gegeben; auch hier waren wieder nur ca. 50% der Dosis mikrobiologisch nachzuweisen, bei 1000 ppm nur 40 %.

Maus: orale Applikation von ^{14}C -OTC, keine Dosis Angabe. Es wurden insgesamt 87,60 % der Dosis wiedergefunden (s. Tab. 154).

Tab. 154

¹⁴C-OXYTETRACYCLINE HYDROCHLORIDE IN TISSUES
OF C-57 MALE MICE

Organ or tissue	Antibiotic* in tissue at			
	1 hour		2 hours	
	μg./Gm. (dry)	Total in organ, % of administered dose	μg./Gm. (dry)	Total in organ, % of administered dose
"Internal" organs				
Blood	30	0.16	<1	<0.001
Liver	55	1.9	31	1.1
Heart	14	0.05	27	0.09
Lungs	<1	<0.001	<1	<0.001
Muscle (neck)	<1	<0.006	<1	<0.005
Brain	<1	<0.009	<1	<0.009
Expired carbon dioxide	20	0.09		
Kidney	25	0.30		
Spleen			<1	<0.002
Urine		No sample	3030 (wet)	3.6
Subtotal		2.419		4.814
"External" organs				
Esophagus	33	0.011		
Stomach	2660	17.9	908	1.75
Duodenum	268	1.90	205	4.4
Small intestine	309	5.70	199	4.7
Large intestine	2200	18.0	8980	72.0
Subtotal		72.811		82.85
Total accounted for		75.23		87.66
Unaccounted for		24.77		12.34
		100.00		100.00

* Assumption, for purpose of calculation, is here made that tagged oxytetracycline has not been altered metabolically.

aus Dossier

OTC wird aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und nach hohen Dosen in Geweben und Körperflüssigkeiten nachgewiesen. Es nimmt Teil am enterohepatischen Zyklus bis zur endgültigen (vollständigen) Ausscheidung.

Im Harn wird OTC beim Säugetier zu zwei Drittel durch glomeruläre Filtration und zu einem Drittel durch tubuläre Filtration ausgeschieden. Die Blut-Serum-Bindung liegt zwischen 20 - 30% und ist damit am geringsten von allen Tetracyclinen.

Untersuchungen über das Verhalten des Arquad-Steats ohne OTC-Bindung (Elimination und Rückstände).

Tierart: Ratten

Tab. 155

Appl.	Dosis ppm	wiedergefundene Substanz (% der appl.D.)				
		Kot	Harn	Exspirat. luft (14 Co ₂)	Leber	Darm- wand
oral 22-25 Tg.	500	94%	4%	0,9%	0,08%	0,04%

Nach 4 Tagen waren erst 17% der im Körper verbliebenen Rückstände eliminiert. (Mameesh et al., 1958).

Tierart: Huhn

Tab. 156

Appl.	Dosis (ppm)	Kot u. Harn	Leber	insges. wiedergef. Substanz
oral Zeit ?	200	50 - 54%	0,6%	62,6 - 66,5%

Tab. 157

Rückstandsuntersuchungen nach OTC-Gaben:

Tierart	orale Dosis (ppm)	Rückstände
Geflügel	50 - 12 000	bei 100 ppm gelegentlich erste Rückstände nachweisbar bei 200 ppm regelmäßig (0,1 - 0,15 mcg/g, besonders Magen und Nieren)
Legehennen	200 - 525	keine Geweberückstände nachweisbar
Schwein	8 - 2000	Gewebe } per Eisenchlorid-Methode nachgewiesene Rückstände Magerfleisch } < 125 - 25 mcg/g Herz } Niere } Leber } Fett } < 100 mcg/g Zunge } Haut } < 150 mcg/g Rückstände in Niere erst ab 500 ppm - Im nutritiven Dosierungsbereich sind bisher alle Rückstandsuntersuchungen negativ verlaufen (i.d. BRD).
Schwein	200	Niere } mikrobiologisch meßbare Rückstände: Leber } 0,37 mcg/g Muskel bis Darm } 0,68 mcg/g Darm Muskel }

Rückstandsuntersuchungen in Eiern)x (Pfizer u. Co.) Tab. 153

Tierart	Appl. u. Zeit	Dosis ppm	Ergebnisse	
			2 Tage nach Absetzen	4., 5., 6., 7. Tag
Lege- hennen 15 Tiere /Gr.	oral über Trink- wasser 7 Tage	250 (525 i. Futter)	0,2 mcg/g	"keine Zonen" mehr nachweis- bar
		100 (210 i. Futter)	0,2 mcg/g	
		- (K)		
10 Tie- re	s.c. 1 x Inj.	100 mg	signifikante Rückstandsmengen: in Ei-schale und Eiweiß 3 Tage an- haltend; im Eigelb 5 Tage post inj. nachweisbar; jedoch am 1. Tag alle 0,2 mcg/g, erst ab 2. Tag höher	

)x Nachweisgrenze für OTC in Eiern: s. Tab. 153

Tab. 158 (Forts.)

Tierart	Appl. und Zeit	Dosis	Ergebnisse
Weißer Leghorn-Hennen (48 Tiere)	oral 3 Wo.	nach einer 2-wöchigen Abfreien Vers.-Periode 200 ppm OTC und 140 ppm Neomycin (als Sulfat)	12 Eier eines jeden 1., 3. und 5. Wochentages wurden willkürlich zur Rückstandsuntersuchung herausgenommen. Weder im Dotter noch Eiklar konnten OTC-Rückstände nachgewiesen werden.

Zu verschiedenen Zeiten nach Absetzen des Futterzusatzes wurden jeweils 3 Tiere geschlachtet und deren Gewebe auf OTC-Rückstände untersucht.

Tab. 159

Tage nach Absetzen d. AB	Rückstände (mcg/g)				
	Herz	Leber	Niere	Muskel	Haut + Fett
0	< 0,15	0,22 // < 0,15	0,67 // 0,36 // 0,32	0,31 // 0,25	< 0,15
1		< 0,15	0,29 // 0,25	< 0,25	
2			0,25		
3			0,33 // 0,25		
4			< 0,25		
6			0,25 // 0,25		
8			< 0,25		
13			↓		

Tab. 160

Rückstandsuntersuchungen nach oralen Gaben des Arquard-Stearats ohne OTC-Bindung erbrachten folgende Ergebnisse:

Tierart	Appl.-art u. Zeit	Dosis (ppm)	Rückstände		
			Niere	Leber	Muskel Fett
Hühner	oral tgl. 3 Wochen	75	nicht unter- sucht	direkt nach Absetzten des Futterzusatzes waren keine Rückstände nachweisbar	
Lämmer	bis 3 Monate	100 OTC-QAC			
Kälber		100 mg/Tier			
Schwein	oral	200	0,2 - 07 mcg/g	-	-

Diese Untersuchungen stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Befunden bei Ratten, s. Tab. 155, bei denen länger als 4 Tage Rückstände gefunden wurden.

A 5)d Toxizität

Akute Toxizität:LD₅₀ bei Mäusen (mg/kg KG)

Tab. 161

OTC-HCl	LD ₅₀	OTC-QAC	LD ₅₀
oral	7200	oral	14 000
s.c.	892	-	-
i.p.	-	-	-
i.v.	192	-	-

Bei Ratten: LD₅₀ = 280 mg/kg KG i.v., OTC-HClBeim Huhn: LD₅₀ = 8 000 mg/kg KG, oral, OTC-QACBeim Küken: LD₅₀ = 1500 mg/kg KG, oral, OTC-QACBei der Maus: LD₅₀ = 2500 mg/kg KG, oral, OTC-QAC

(Bacharach et al., (1959); Cunningham et al., (1953-54); P'An et al., (1950); Unterlagen der Firma Pfizer, USA).

Subakute Toxizität:

100-fache Mengen gegenüber den im Wirkstoffdosierungsrahmen fixierten Dosen bei Geflügel, Schweinen, Kälbern und Rindern eingesetzt, ———> wurden gut vertragen; zusätzlich noch sichtbare Verbesserung von Wachstum und Futterverwertung. (Diese wie auch die folgenden Angaben sind von der Firma Pfizer gemacht worden).

Rinder: 80 mg/Tier und Tag, bei Millionen von Rindern eingesetzt ———> erbrachten gute Erfolge (gelegentlich auftretende Störungen der Pansenflora waren schnell überwunden; siehe dazu die Arbeit von Luther (1960), S.302

Therapeutische Dosen von 250 - 500 mg, bei ausenden von Mastrindern über 5 - 10 Tage lang gegeben, (Transport), wurden gut vertragen.

Wong et al., 1953:

Tab. 162

Legehennen	12 Wo lang	5-1000 ppm OTC und Penicillin
Keine Antibiotika-Rückstände in den Eiern nachweisbar.		

Eine 60 Tage lange Zufütterung von 2 g OTC/Tag an Kälber führte in den Organen zu keinem Nachweis von unverändertem OTC (Chas. Pfizer).

Bei Hühnern wurde nach 56 Tage langer Zufütterung mit 10 ppm OTC ein Gehalt von 5,5 mcg/g Knochen gefunden. Beim Kochen dieser Knochen in unzerkleinertem Zustand, 60 Min. in 100 ml Wasser, trat kein OTC in die Kochbrühe über. Nach Kochen des Knochenpulvers waren noch 1,6 mcg/g Knochen OTC nachweisbar, jedoch im Brühwasser war keine antibiotisch wirksame Substanz nachweisbar. (OTC bei 100° C ergibt Metaboliten ohne Antibiotika-Wirkbarkeit) (Marten et al., 1966).

Nach Rückstandsuntersuchungen von Luther et al., (1953/54) mit mikrobiologischer Methode waren erst nach oraler Gabe von 100 ppm OTC an Hühner meßbare Werte in der Niere, und nach 1000 ppm OTC (oral) in allen Organen außer der Lunge vorhanden. Wurde der Antibiotika-Zusatz 3 Tage vor der Schlachtung abgesetzt, war in Herz, Intestinum, Leber, Niere und Lunge kein OTC nachweisbar.

Harned et al. (1948-51) erhielten nach 220 ppm OTC im Hühnerfutter direkt nach dem Absetzen sowie 24 Stunden später, meßbare OTC-Konzentrationen in Muskelfleisch, Magen, Herz und Leber.

Nach Unterlagen der Firma Pfizer bewirkte die gleichzeitige Verfütterung von Nicarbazin (125 ppm), Zoalen (125 ppm), Amprolium (125 ppm) keine Beeinflussung der Rückstandsbildung aus OTC.

Kälber erhielten 73 Tage lang täglich 60 mg OTC/Tier. In den Knochen wurde ein Gehalt von ca. 1,8 mcg/g OTC gefunden. Nach 90 minütigem Kochen in 1 Liter Wasser war in der Brühe kein OTC nachweisbar, obwohl die OTC-Menge im Knochenpulver auf 0,1 mcg/g gesunken war.

Nach Kochen bei pH 3,5 wurden im Brühwasser 0,36 mcg/ml gefunden und im Knochenpulver noch 1,2 mcg/g. (Marten et al., (1966).

- A 5)c Blutdruck: Hund, Katze, narkotisiert
100 mg/kg KG i.v. $\longrightarrow$ keine Erniedrigung des Blutdruckes.
- Muskulatur: OTC zeigte keine Wirkung auf isolierten Darm und Uterus von Kaninchen und Meerschweinchen.
- Diurese: Eine einmalige s.c. Injektion von 400 mg/kg KG verdoppelte die Harnausscheidung. (Keine Angaben über veränderte K^+ - und Na^+ -Ausscheidung).
- Auge: 0,5 % OTC-HCl in Na-Borat (pH 8) ergibt keine Reaktion.
0,5 % OTC-HCl in Wasser bewirkt eine leichte Hyperämie für 24 Stunden (= durch die saure Lösung); (HCl, pH 2,5 $\longrightarrow$ bringt gleiche Reaktion). P'an et al., (1950/51).

Chronische Toxizität

Tabelle 163

Tiermaterial	Applik.- art + Zeit	Dosis (ppm)	Wirkung
Ratten)1 20 ♂ und 20 ♀/Gr.	oral tgl. 2 Jahre	1-1000 OTC-QAC	o.B. histopathologisch o.B.
Ratten u. Mäuse	oral Zeit?	2000 5000	o.B. Wachstumsdepressionen
Nerze trächtige + säugende Tiere	oral Zeit?	250	schadlos vertragen
Nerze (wachs. Tiere)	oral	50	o.B.; keine toxischen Anzeichen
Hunde)1	oral tgl. 2 Jahre	2000 - 10 000 OTC-QAC	bei 5000 ppm Symptome wie Erbrechen und Ge- wichtsverlust (0,5% = scheinbar krit. Dosis für den Hund)
Katzen 4 Tiere/ Gruppe	oral	93 mg bzw. 186 mg OTC/ kg KG	keine Anzeichen einer Störung des Gleichge- wichtsorgans und d. ZNS
Schweine	oral 2 Jahre	3000 OTC-HCl	Makro- und mikroskop. Untersuchung von Hoden und Nebenhoden o.B.

)1 Deichmann et al. (1964)

Tabelle 163 (forts.)

Tierart	Applik.- art + Zeit	Dosis (ppm)	Wirkung
Schafe	oral	300 mg /kg KG	keine Toxizitäts- erscheinungen
Lämmer 200 Tg. alt	4-5 Tg.	100 mg /Tag	keine Nebener- scheinungen
Fohlen 1 Tg alt 13	oral in Milch- ersatz- futter	55 mg/ kg KG	kein Todesfall, keine toxischen An- zeichen, verbesserte Wachstumsrate gegen- über Kontrolle
Geflügel 12	oral 9 Monate	10 200 1000 2000	kein Einfluß auf die Blutgerinnung
Fische 13	oral (im Forel- lenfutter) bis zu 40 Tagen	3500	keine Nebenerscheinungen
Mensch Erwachsene 13	oral (in kristal- liner HCl Form) 4 Monate	7g/Tg. 15g/Tg.	(100-200 mg/kg KG) keine klinisch wahr- nehmbaren Toxizitäts- anzeichen, außer ge- legentlichen vorüber- gehenden Verdauungs- störungen(b. 15g/Tg.)

11 Deichmann et al. (1964)

12 Reynolds et al. (1953/54)

13 Chas. Pfizer et al., NDA 8-6-8622 8/8/52.

Chronische Toxizität (Tab. 163, Forts.)

Tierart	Applik.- art + Zeit	Dosis	Wirkung
Hunde 8 Tiere)4	oral tägl. 99 Tage	250 mg/ kg KG	kein Todesfall, keine patholog. Veränderungen bei der Sektion. Ge- wichtszunahme um 10% gegenüber der- jenigen der Kon- trolle mit 3% <u>KG-Zunahme</u>
Hunde 4 Beagles + 4 Bastarde pro Gruppe)1	oral tägl. 2 Jahre	OTC-HCl 0,1 % 0,5 % 1,0 % des Fut- ters	keine Gesundheits- störungen, mikroskop. Untersuchung von Nieren, Hoden, Ne- benhoden u. Eja- kulat o.B.
Hunde 2 ♂ + 2 ♀ (Bastarde) pro Gr.	oral 1 Jahr lang	OTC-QAC i. Fut- ter zu: 0,2 %	reaktionslos ver- tragen; Sektion o.B.
	3-5 Monate	0,5 %	alle 4 Hunde starben
	3 Monate	1,0 %	Versuch abgebrochen, da zu große Gewichts- abnahmen bei Tieren
Hunde (4 Bast.)	oral 25 Tage	OTC-QAC (i.Kaps.) 150 mg/ kg KG (0,5% i. Futter)	nach 25 Tagen starb 1 Hund, die 3 übrigen zeigten starke Ge- wichtsverluste (Vers. abgebrochen)
		1% bzw. 0,5%	Leukopenie

)4 Nelson et al. (1954)

)5 Goldberg (1959)

Tab. 163 (Forts.)

Tierart	Applik.- art + Zeit	Dosis	Wirkung
Schwein (5 Eber))1	oral 2 Jahre	OTC-HCl 0,3 % ($\approx$ 3000 ppm)	keine Krankheits- symptome Kastration nach Ver- suchsende: Hoden und Nebenhoden o.B.
Hühner)5	oral 1 Monat	OTC-HCl 10 ppm	keine Nebener- scheinungen

Cancerogene Eigenschaften

2-jährige Versuche mit Ratten, Hunden und Schweinen gaben keine Hinweise auf cancerogene Erscheinungen. Bei Deichmann,^{etal} (1964) waren Sprague-Dawley-Ratten (weiblich) mit OTC behandelt worden: 50 - 75 % der Tiere wiesen Adenofibrome der Mamma auf; von den unbehandelten Tieren wiesen 10% diese Adenofibrome auf. Die hohe Tumorrates wird vom Autor auf den Rattenstamm zurückgeführt. Die Kontrolltiere lebten nur 13-14 Monate; normalerweise war das gehäufte Auftreten von Tumoren erst nach 18 - 20 Monaten zu finden.

Allergische Wirkung des OTC bei Mensch und Tier: Sensibilisierungsindex für OTC = 1% (Gronemeyer et al., (1957); Schoog et al., (1961).

Nach Meyler (1966) treten alle Arten von allergischen Erscheinungen auf, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen.

Nach Angaben von Pfizer wiederum, aber ohne Literatur-Angaben: "Antigene Eigenschaften bei Terramycin (OTC) und seinen Abbauprodukten weder im nutritiven, noch im prophylaktischen und therapeutischen Bereich festgestellt worden."

5.)f Keine Angaben vorliegend.

B 1.) In der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung wurden Untersuchungen an folgenden Tierarten durchgeführt:

- I. Broiler
- II. Puten
- III. Schweine
- IV. Kälber
- V. Rinder
- VI. andere Tiere

Tab. 164

IV. Ratte: (Deichmann et al., 1964)

von 1956-1959	von 1960-1963
Stamm: Sprague-Dawley	Stamm: Osborne-Mendel
20 weibliche, 20 männliche Tiere in jeder Gruppe	100-150 männliche Tiere in jeder Gruppe, keine weiblichen Tiere
Dosis: 100 1000 ppm <u>OTC-HCl</u>	Dosis: 100 1000 3000 ppm <u>OTC-HCl</u>
10 100 ppm <u>OTC-QAS</u> 1000	100 1000 ppm <u>Tetracyclin-HCl</u> 3000
Ergebnisse:	Ergebnisse:
1. Adenofibrome der Mamma bei den behandelten Tieren (50-75 %), bei den unbehandelten Tieren 10 %. Ursache: der verwendete Rattenstamm hat vom 18-20. Monat an eine erhöhte Tumorratenrate, unabhängig von der Applikation des Antibiotikums. Die unbehandelten Tiere lebten nur ca. 13 Monate, so daß kein Vergleich möglich ist.	
2. Erhöhte Rate an bösartigen Tumoren (2-4 von 20 Tieren), jedoch nicht gesichert durch das Antibiotikum hervorgerufen.	2. Beim OTC-HCl als nicht signifikant herausgestellt.
3. Hodeninvolution (ca. 30 %) ab 100 ppm.	3. Beim OTC-HCl als nicht signifikant herausgestellt.
	4. Braune Pigmentation der Schilddrüse bei einigen Tieren (3-4 %), nicht bei den unbehandelten Tieren.
5. Das Blutbild (Erythrocyten, Differentialblutbild, Hämoglobin) gegenüber den unbehandelten Kontrollen nicht verändert.	5. Das Blutbild (Erythrocyten, Differentialblutbild, Hämoglobin) gegenüber den Kontrollen nicht verändert.
6.	6. Gelbe Ablagerung in den langen Knochen bei 0,3 % Tetracyclin-HCl, nicht bei OTC-HCl.
7. Die männlichen behandelten Tiere lebten ca. 30 Tage länger als die männlichen unbehandelten Tiere. (173)	7. Längere Überlebensrate bei den behandelten Tieren. Mortalität bei den Kontrollen 43 %, bei OTC-HCl: 13-23 %, bei TET-HCl: 40-50 % (bei Beendigung des Versuches).

In der Jungtiermast (Hähnchen, Puten, Schweine) ist bei Dosierungen zwischen 1 ppm und 20 ppm kein Wirkungsunterschied nachweisbar.

In der Kälbermast sind dagegen 20 mg/Tier und Tag bis zum Wirkungseintritt notwendig; eine Steigerung der Dosis auf 100 mg/Tier und Tag bringt keine weiteren Vorteile.

Für die Jungrindermast werden zwischen 50 und 150 mg pro Tier und Tag angegeben. Bei den großen Gewichtsunterschieden (50 - 540 kg) sind solche Dosierungsangaben generell unbrauchbar.

Auch mit Legehennen, Milchkühen, Schafen, Pelztieren und Fischen sind Fütterungsversuche durchgeführt worden.

Fütterungsversuche mit Broilern:

Von insgesamt 110 Versuchen (67 Batterien- und 43 Bodenhaltungsversuche) sind Dosierung und Ergebnisse tabellarisch zusammengefaßt; 10 dieser Versuche sind etwas ausführlicher dargestellt, weisen aber alle mehr oder weniger Informationsmängel auf, so fehlen Angaben zu Tierzahl, Haltungsbedingungen, Futterart, Geschlechts- und Altersangaben. Eine statistische Auswertung fehlt überhaupt.

Zwei Versuche weisen ausführlichere Angaben auf (s. Tab. 165). Die Wachstumssteigerungen sind in allen Versuchen ähnlich gut.

Mehrmals wird das "Taomyxin" (OTC und Oleandomycin im Verhältnis 4:1) als Zusatz gegeben. Die Ergebnisse sind, verglichen mit denjenigen der alleinigen OTC-Gabe in der Regel etwas besser. (s. Tab. 165).

Insgesamt wird im Dossier auf 56 Literaturstellen verwiesen.

Legehennen:

Nach der mitgelieferten Zusammenfassung zum Dossier sind 62 Versuche durchgeführt worden; dem Dossier liegen jedoch keine Anlagen bei.

Fütterung: Oxytetracyclin - Puten

Von den insgesamt 14 Fütterungsversuchen mit Puten sind 8 tabellarisch mit Angaben über Versuchsdauer, Haltungsart und Versuchsergebnisse zusammengefaßt. Vier Versuche sollten den Einfluß von OTC auf die Legeleistung testen. Die Ergebnisse sind vergleichbar, eine statistische Auswertung liegt jedoch nur bei insgesamt zwei Versuchen vor. (Beispiel Tab. 166).

Fütterung: Oxytetracyclin - Schweine

Im Dossier sind 20 Versuche einzeln aufgeführt, sowie Zusammenfassungen (mit Autoren-Angaben) vorhanden von 44 Versuchen über einen Zeitraum von 3 Jahren und 48 Versuchen über einen solchen von 12 Jahren. Eine Auswertung von Ergebnissen, die über 12 Jahre erarbeitet wurden, ist schwer möglich, da in dieser Zeit durch wesentliche, wissenschaftliche Erkenntnisse auf dem Gebiet der Ernährungsphysiologie die Versuchsbedingungen abgeändert wurden und durch züchterische Bearbeitung eine Umstellung des Schweines von Fett- auf Fleischleistung stattgefunden hat.

Die Beschreibung der 20 einzeln aufgeführten Versuche ist unvollständig, es fehlen Details über die Haltungsform, Fütterung, Alter oder Gewicht bei Versuchsanfang. Bei 2 dieser 20 Versuche hatten die Kontrollgruppen Leistungen unter der Norm, bei einem 3. fehlte die Kontrollgruppe. Bei einem weiteren Versuch wurde die Futterverwertung nicht berechnet.

Eine statistische Auswertung ist insgesamt nur 4 mal vorgenommen worden. Die Tierzahlen, soweit angegeben, liegen zwischen 6 und 12 pro Gruppe, nur je einmal sind 16 bzw. 22 Tiere in einer Gruppe. (Beispiel s. Tab. 167).

Fütterung: Oxytetracyclin - Mastrinder

Die 16 beschriebenen Versuche sind in 4 Fällen in sehr unvollständiger Weise wiedergegeben, z.T. fehlen die Futterverwertung, sowie auch Angaben bezüglich Haltungsform, Futter und Alter. Nur in 2 Fällen wird Weidehaltung erwähnt.

Mit einer Ausnahme sind die Versuchsergebnisse in die gleiche Richtung weisend. Graduell ist eine Abhängigkeit von der Rinderrasse ablesbar (s.Tab. 168)

Bei der Ausnahme handelt es sich um einen Versuch, bei dem die Wachstumssteigerung gegenüber den Kontrollen bei 50% liegt, und daher das Vorliegen einer Normalaufzucht nicht mehr angenommen werden kann.

In 3 Versuchen werden den Tieren neben der oralen OTC-Gabe verschieden dosierte Mengen von Diäthylstilböstrol (DES) implantiert (Beispiel s.Tab. 169)

Fütterung: Oxytetracyclin - Kälber

Im Dossier werden 9 Kälbersversuche vorgelegt, von denen keiner statistisch ausgewertet worden ist. Nur 2 Versuche sind so beschrieben, daß sie vergleichbar sind (s. Tab. 170)

Bei den restlichen 7 Versuchen fehlen Angaben zu Fütterung, Alter, Geschlecht, Haltungsform und auch zur Futterverwertung. In einem Versuch variiert das Alter der Kälber bei Versuchsbeginn von 1 - 31 Tagen, entsprechend das Körpergewicht von 39 - 43 kg.

Fütterung: Oxytetracyclin - Milchkühe

Außer einem Versuch mit ungenügenden Angaben über die Kontrollwerte wird nur eine Zusammenfassung von 17 Versuchen mit insgesamt 2370 laktierenden Kühen verschiedener Rassen an verschiedenen Standorten im Dossier angegeben. In Tabelle 171 sind die Versuche mit Schwarz-Bunten bei gleicher Versuchsdauer zur leichteren Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse unterstrichen.

Tab. 171

MILK PRODUCTION DATA—INDIVIDUAL TRIALS

Location	Length of trial, days	Breed	Treatment	TM mg./cow daily	Milk/ cow/day lb.	Fat/ cow/day lb.	Starting daily milk wts., lb.	No. exptl. cows/grp.	Total milk cows in herd
Minnesota 1	182	Holstein	Control	0	32.4	—	32.6	8	40
			TM	75	32.3	—	32.2	8	
Minnesota 2	175	Guernsey	Control	0	28.1	1.40	37.5	10	60
			TM	75	28.5	1.45	37.5	10	
Minnesota 3	273	Holstein	Control	0	41.6	—	30.9	10	65
			TM	75	41.6	—	29.7	10	
Minnesota 4	119	Holstein	Control	0	38.4	1.34	43.4	13	60
			TM	75	39.3	1.37	43.4	13	
Pennsylvania 1	180	Holstein	Control	0	33.4	1.20	36.8	13	55
			TM	75	34.3	1.22	36.8	13	
Pennsylvania 2	180	Guernsey	Control	0	27.8	1.32	32.6	14	70
			TM	75	28.5	1.36	31.6	13	
Pennsylvania 3	195	Guernsey	Control	0	26.4	1.33	37.3	14	250
			TM	75	27.7	1.37	36.7	14	
Illinois 1	133	Holstein	Control	0	17.9	0.73	28.7	11	35
			TM	75	19.6	0.76	29.2	12	
Illinois 2	154	Holstein	Control	0	30.4	1.12	35.1	12	35
			TM	75	29.7	1.13	36.3	13	
Illinois 3	180	Holstein	Control	0	30.0	1.08	35.0	10	35
			TM	75	32.6	1.21	34.8	10	
Indiana 1	180	Holstein	Control	0	38.8	1.23	46.6	11	30
			TM	75	40.1	1.35	46.9	10	
Indiana 2	280	Holstein	Control	0	42.1	1.65	45.1	10	150
			TM	75	43.2	1.73	44.0	10	
Indiana 3	157	Jersey	Control	0	17.4	0.85	21.7	8	40
			TM	75	17.3	0.83	21.4	8	
Indiana 4	180	Holstein	Control	0	25.0	0.80	40.4	14	75
			TM	75	25.6	0.82	40.4	13	
Indiana 5	240	Holstein	Control	0	33.2	1.30	42.5	9	25
			TM	75	36.3	1.29	43.0	9	
Wisconsin 1	140	Holstein	Control	0	40.8	1.57	42.1	9	36
			TM	75	41.5	1.59	42.0	9	
Florida 1	210	Mixed	Control	0	22.9	0.92	24.9	1017	7200
			TM	75-110	23.4	0.94	24.1	1002	

aus Dossier (E-3c-2-)

Fütterung: Oxytetracyclin - Schafe

Bei den acht Serienversuchen mit insgesamt 2.000 Schafen fehlen Angaben bezüglich Futter und Haltungsart, des Alters, der Nutzungsrichtung und eine statistische Auswertung. Die OTC-Dosierungen variierten zwischen 10 - 30 ppm und brachten gute Verbesserungen gegenüber den Kontrollen.

17 Versuche mit Mastlämmern sind ebenfalls nur unvollständig beschrieben.

Die Verbesserung der Mastleistung ist in den einzelnen Arbeiten gegenüber den Kontrollen graduell sehr unterschiedlich und nicht immer positiv. In einem Versuch trat eine Erkrankung der Tiere auf, bei zwei weiteren wurde die Futtermittelverwertung wegen zusätzlicher Säugung durch die Muttertiere nicht berechnet.

Bei einer weiteren Arbeit führte die zusätzliche Implantation von Diäthylstilböstrol zu einer deutlichen Verbesserung gegenüber einer alleinigen OTC-Wirkung.

1 Versuchsbeispiel ist in Tabelle 172 aufgeführt.

Tab. 165

Tierart: Broiler

Tiermaterial		Versuchsbedingungen					Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und
Zahl/ Gruppe x Wdhlg	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung	Allgemein- Daten
50	-	1 Tag	-(K) 22	Starter- und Endfutter, handelsüblich	Batterie	56 Tage	4,2 2,2	1.-4. Woche	0,1 0,1	K: 1519 g KG FV: 1,97
36	-	1 Tag	-(K) 20 ₁	Handelsübl. Futter, 1) Vit.B - u. proteinreich	Batterie	31 Tage	3	-	-	K ₁ : 411 g KG K ₂ : 337 g KG FV: keine Angaben
36	-		-(K) 20 ₂	2) Vit.B - Man- gelfutter			5	-	-	
12 000 Tiere insges.	-	-	-(K) 10 2 4 + 1 8 + 2	- keine Angabe verschied. AB- zusätze: OTC Oleandomycin "Taomycin") "Taomycin"	Boden- haltung	63 Tage	2,1 4,9 6,3 8,8	-	6,9 4,0 9,9 12,0	K: 1550 g KG FV: kein Absolut- wert angegeben) = "Taomycin" = 4 : 1 = OTC : Olean- domycin

) x OTC

Tierart: Puten

Tab. 166

Tiermaterial		Versuchsbedingungen					Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen	
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)) ^{*)}	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirks. -zeit	Futter- verwer- tung	und Allgemein- Daten
-	-	1 Tag 37 g	-(K) 4,5 9,0	ab 4. Leb.-Wo geschabtes Fleisch und Fischmehl im Futter	Batterie	8 Wo	7,85 * 14,9 *	1.-4. Woche 1.-6. Woche	8,1 1,6	K.: 1388 g KG FV: 2,47 * = stat. signif. Verbesserungen
			-(K) 4,5 9,0	ab 4. Leb.-Wo nur pflanzli- ches Eiweiß im Futter enth.			3,1 7,66	1.-4. 1.-6. Woche	3,97 3,97	K: 1303 g KG FV: 2,77 stat. hochsignif. bis zur 4. bzw. 6. Woche
		1 Tag 50 g	-(K) 2,25 4,5	tierisches Eiweiß im Futter, (wie oben)			9,2 4,2	1.-8. Woche	- -	K: 1434 g KG stat. hochsignif. Verbesserungen

(- = keine Angaben vorliegend)

)* OTC

Tierart: Schwein

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen	
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- -alter, - KG	Dosis (ppm))*	Futterart	Haltung	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung	und Allgemein- Daten
6	-	14,6 kg	-(K) 33	Mais-Sojabohnen-Futter ohne tier. Protein	-	bis zu ca. 80 kg KG	21,8	1.-8. Woche	7,0	K: ø tägl. KG- Zunahme: 0,56 ± 0,08 kg in 115 Tagen FV: 3,43
6	-									Die Versuchsgruppe erreichte schon nach 96 Tagen das Schlachtgewicht von ca. 80 kg. Verbesserungen geg. Kontrollen waren hoch- signifikant.

) x OTC

Tierart: Mastvinder (7 Versuche)

Tab. 163

Tiermaterial

Versuchsbedingungen

Wirkung (%-Verbesserung) Kontrollen

Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl. Anfangs -alter u. -KG (ø; lbs)	Dosis (ppm))*	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Futter- verwer- tung	Allgemein- Daten
1) 50 Tiere 105 "	233 314	-(K) 40	Futter mit 14 % Roh-Protein	-	97 Tage	+ 1,13	+ 19,91	K: ø tägl. Gewichtszunah- me: 182 lbs FV: 2,21
2) 22 Tiere 79 "	338 342	-(K) 40	Pellets, 14 % Rohprotein	-	102 Tage	+ 14,67	+ 25	K: ø tägl. Zun.: 1,84 lbs FV: 4,60
3) 87 Tiere 118 "	421,5 420,0	-(K) 50/30	Pellets; 17 % Rohprotein; Verminderung der Dos. nach halber Versuchszeit	-	67 Tage	+ 5,68	+ 26,2	K: ø tägl. Zun.: 1,71 lbs FV: 3,55
4) 100 Tiere 100 "	273 265	-(K) 50/25	Futter mit 15 % Rohprotein; Dos. nach 2/3 der Vers.-zeit verrin- gert.	-	94 Tg 89 Tg	+ 0 ± 0	+ 0	K: ø tägl. Zun.: 1,23 lbs FV: 0,82
5) 100 Tiere 113 "	421 421	-(K) 50/30	Pellets; 17 % Roh- Protein	-	74 Tage	+ 8,04	+ 0	K: ø tägl. Zun.: 1,51 lbs FV: 1,93

)* OTC

Tab. 168 (Fortf.) u. Tab. 169

Tierart: Rinder

Tierrmaterial			Versuchsbedingungen		Haltungs- Beob.- zeit		Wirkung (%-Verbesserung) Kontrollen		und Allgemein-Daten	
Zahl/ Gruppe	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG (♂; lbs)	Dosis (ppm))*	Futterart	form	zeit	Gewicht Futterverwertung			
6) 33 Tiere	-	245	-(K)	Pellets; 14 %	-	81 Tage	+ 12,12	+ 8,05	K: ø tägl. Zun.: 1,98 lbs FV: 1,49	
119 "		243	40	Rohprotein						
7) 40 Tiere	-	308	-(K)	Futter mit	-	107 Tage	+ 7,8	+ 0,11	K: ø tägl. Zun.: 1,28 lbs FV: 2,19	
55 "		305	50	14 % Roh-Protein						
10 Tiere	♂	Jähr- linge	-(K) A	Salz als Träger- substanz für OTC; haltg. für Kontr. Salz ohne Antibiotikum;	Weide- 136 Tage				K: ø tägl. Zun.: A 1,08 lbs B 1,31 lbs C 1,37 lbs	
10 "			-(K) B							
10 "			-(K) C							
10 "			A 80 mg/Tier u. Tag B 80 " C 80 "	3 Gruppen: A ohne Implantat B 12 mg DES)** C 24 mg DES impl.			+ 0	-		
10 "							+ 16,8			Verbesserung dch. DES innerhalb der OTC-Gruppen:
10 "							+ 16,1			B + 43 % C + 48,6 % geg. A

) * OTC;) ** Diäthylstilböstrol (DES)

Tab. 169

Tierart: Kälber

Tab. 170

Tieraaterial			Versuchsbedingungen			Führung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgemein-Daten	
Zahl/ Gruppe u. wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG (♂; lbs)	Dosis (ppm)	Futterart	Halteungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Futterver- besserung		
insgesamt		2 Tage	-(K)	Einzelfütterung, -		12 Wo				
32 ♂		92 lbs	50) *	Milchtauscher		6. Wo	+ 2 %	+ 0 %		
32 ♀			20) *	(ca. 27 % Roh-Protein)		12. Wo	+ 3,6			
			50) *	und Starterfuter (ca. 15 % Roh-Protein)		"	+ 6	+ 0		
			+ 20) *	1 Wo nach Vers.-beginn gutes Weiden		"	+ 4,3	+ 0		
							+ 15			
							+ 11,8			
4 x 2 ♀		26 Tage alt	-(K)	Gruppenfütterung,	Gruppenhal- tung	69 Tage				
4 x 2 ♀			50) *	Futter wie im Versuch zuvor (s.o.)			+ 21 %	+ 13 %		
4 x 2 ♀			20) *	Heu sofort am 1. Tag; während der ersten 2 Vers.-Wo Einzelgaben an Vollmilch, 6 lbs in 2 Mahlzeiten/Tag			+ 11	- 2		
4 x 2 ♀			50) *				+ 41	+ 20		
			+ 20) *							

K: tägl. Zunahme
n.6 Wo: 1,01 lbs
n.12 " : 1,38 lbs
FV: 3,3
Diarrhoe-Index
bei allen Kälbern fast gleich

K: Ø tägl. Zunahme 1,16 lbs
FV: 4,3
(Holsteiner Rasse)

* OTC; ** Oleandomycin

Tab. 172

Tierart: Lämmer

Tiermaterial		Versuchsbedingungen		Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen
Zahl/ Gruppe x Vdhlg.	Geschl. -alter u. -KG (♂; lbs)	Dosis (ppm)) *	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	
23 Tiere ♂, /Gruppe kast.	55 lbs	-(K)(1)	(1) pelletiertes Futter	-	86 Tage	K: tägl. Gew.-Zunahme: 1.-53. Tag K(1) 0,43 lbs K(2) 0,49 lbs FV: (1) 7,03 (2) 6,38 1.-86. Tag, tägl. Gew.-Zunahme: (1) 0,34 lbs (2) 0,37 lbs FV: (1) 9,71 (2) 8,43
		-(K)(2)	(2) nicht pellet. Futter			
		20(1)			1.-53. Tag	
					1.-86. Tag	

) * OTG

) ** $P < 0,01$

- C Ergebnisse aus Untersuchungsreihen von Proben aus verschiedenen Futtermittelfabriken zur Homogenität der OTC-Verteilung besagen, daß Abweichungen von angegebenen bzw. garantierten Mindestgehalten an OTC im betreffenden Futtermittel häufiger "nach oben als nach unten" vorhanden sind; mehr als die Hälfte aller Proben lagen innerhalb der Toleranzwerte von $\pm 10\%$ des deklarierten Inhalts. Diese Abweichungen könnten durch Entmischung entstanden sein. (nach Angaben der Firma Pfizer, USA; Bährecke et al. 1963).

Tetracyclin

Das nutritiv verwendete TC wird gewöhnlich mit dem Wachstumsmycel zusammen verwendet. Die Konzentration, bezogen auf die Reinsubstanz, schwankt daher innerhalb der einzelnen Herstellungsschargen (= auch abhängig vom Hersteller und seiner verwendeten Fermentationsmethode.

- A 3.) TC als Futterzusatz darf nach den Normen der Food and Drug Administration

$\leq 5 \%$ Epitetraacyclin und

$\leq 0,1 - 0,3 \%$ Anhydro-TC

enthalten.

- A 4.) Quantitative Bestimmungsmethoden für TC:

- a) als Reinsubstanz: (mikrobiologische Methoden)

1. turbidimetrische Methode, Sensibilitäts-
grenze bei $0,1 \text{ mcg/ml}$; Testkeim Staph.
aureus (ATCC 6538 - P)

2. Zylindertest

Sensibilitätsgrenze bei $0,025 \text{ mcg/g}$

Testkeim Bac. cereus var. mycoides (ATCC 9634)

- b) im Futter

1. mikrobiologisch (Papierscheibchen statt Zylinder
Testkeim wie bei a) 2.
2. chemische Methode (Best. der Extinktion des
Test^s gegen die Blindprobe bei 430μ Wellen-
länge

- c) in Tierprodukten

chemische Methode (Titrierung)

- d) in Harn und Faeces

mikrobiologisch (Zylindertest)

A5)b Ein Bilanzversuch wird von Kelly und Buyske (1960) bei Ratten und Hunden mit markiertem Tetracyclin nach peroraler und intra-peritonealer Applikation vorgelegt. 90 % der verabreichten Aktivität werden unverändert durch den Harn und die Faeces ausgeschieden. Die Autoren konnten keine Metabolitenbildung bei diesen beiden Tierarten feststellen.

Bei der Besprechung von CTC und OTC sind einige vergleichende Angaben zur Verteilung auch von TC erwähnt (s.S.)

von
Rückstandsuntersuchungen^{von} verschiedenen Autoren liegen vor (Tab. 173): (+ = AB anwesend; - = AB abwesend; x = keine Analysen durchgeführt.)

Autor	AB im Futter)*	Dosis (ppm)	untersuchte Organe				
			Serum	Leber	Muskel	Niere	Lunge
Polidori (II. Teil, 1963)	TC	16,5	x	-	-	-	-
Simoncini et Nani (1964)	TC	20	x	-	-	-	x
Downing et al. (1954-55)	TC	100	+	x	x	x	x
Simoncini et al. (1964)	TC u. CTC	20 u. 40	x	-	-	-	x
Gappa (1964) (andere Autoren finden bei 200 ppm schon Rückstände)	TC	20,	x	-	-	x	x
	und	50,	x	-	-	x	x
	CTC	200	x	-	-	x	x
	und	2000	x	+	+	x	x
De Vuyst (1963)	TC u. OTC	20	x	-	x	x	x
Reynolds et al. (1954-55)	TC, CTC u. OTC	100	+	x	x	x	x
Durbin et al. (1953-54)	CTC	50	+	+	+	x	x
		100	+	+	+	x	x
		200	+	+	+	x	x
Broquist u. Kohler (1953-54)	CTC	100	+	-	-	x	x
		200	+	+	+	x	x
Luther et al. (1953-54)	OTC	100	-	-	-	+	-
		200	-	+	-	+	-
		500	+	+	-	+	-
		1000	+	+	+	+	-

Tabelle 173 (nach Dossier)

)* Hühnerfutter

Rückstände bei Schweinen nach oraler Verabreichung
von Tetracyclinen mit dem Futter

Tab. 174

Autor	AB	Dosis	Rückstände
De Vuyst (1963) Theret et al. (1965) Broquist et Kohler (1953-54)	TC OTC	20-50 ppm	Keine Rückstände in Geweben und Organen
Luther et al. (1953-54)	TC OTC CTC	200 und 1000 ppm	Rückstände in Se- rum und Organen nachweisbar

Ein Einfluß auf die Schlachtkörperqualität wird von den meisten Autoren nicht festgestellt. Theret et al. (1965) sahen bei 20 ppm TC und CTC beim Schwein sogar ein verbessertes Fleisch/Fett-Verhältnis. Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von Dammers (1964), der nach 10 ppm TC und OTC regelmäßig eine dickere Speckschicht gegenüber den Kontrollen erhielt.

- A 5)c Die pharmakologischen Wirkungen sind bei Kaninchen und Hund mit negativem Ergebnis bezüglich der gerinnungshemmenden, antispastischen, konvulsionshemmenden und kardiovaskulären

Eigenschaften geprüft. (Versuchsdetails fehlen)

Maffii et Mainardi (1955) und Cunningham et al. (1953-1954) machten folgende Feststellungen:

Arterieller Blutdruck: keine Abänderung

EKG: Frequenzverminderung und Erhöhung der T-Zacke.
Das ist nicht zu unterscheiden von der Wirkung nach Applikation von Säuren mit demselben pH-Wert.

Isoliertes Herz: Weder Schlagvolumen noch Frequenz der Herzschläge, noch Koronardurchblutung werden verändert.

Atmung: Keine Veränderung

Glatte Muskulatur: Keine Wirkung.

/k A 5)d Die Toxi~~ph~~ologie wurde vielfach vergleichend mit anderen Tetracyclinen getestet. Die Resultate sind bei der Besprechung des CTC's aufgeführt (s.S.334).

Haenel et al. (1960) fütterte Rhodeländer-Küken vom 1. Tag bis zur Schlachtreife (8 Wochen) mit 1000 ppm TC ohne negative Nebenwirkungen und mit verbesserter Wachstumsrate und Futterverwertung gegenüber Kontrollen. Vallejo (1958) verabreichte an Kühe verschiedener Rassen nutritive Dosen über 85 Tage ohne klinische Symptome.

Langzeitversuche zur Ermittlung einer eventuellen cancerogenen und teratogenen Wirkung sind nicht vorgelegt.
Eine Übertragung^{der} im Dossier vertretenen Meinung, daß die Ähnlichkeit mit dem CTC und dem OTC auch eine ähnliche Toxizität bedingt, auf das Problem der Cancerogenität und Teratogenität^{ist} nicht gestattet.

Nach Weinstein und Welch (1958-59) ist eine Sensibilisierung gegen TC nur selten, wenn die Antibiotika in therapeutischen Dosen verwendet werden.

Schoog und Peltzer (1961) haben Hautteste an 1382

Gesunden und Hautkranken durchgeführt und dabei einen Sensibilisierungskoeffizienten von ca. 1% ermittelt.

A 5)e Die wachstumsstimulierende Wirkung des TC wird nach Brüggemann (1963) durch Zusatz von Coccidiostatica (z.B. Nitrofurazon) im Futter nicht beeinflusst.

A 5)f Untersuchungen über die Abbaufähigkeit der Substanz in der Umwelt wurden nicht vorgelegt.

B Nach Haenel et al. (1960) bewirkt der TC-Zusatz in der Rhodeländer-Hühner-Fütterung eine Sparwirkung der Futterr ration. Aufgrund nachfolgender Tabelle kann kein spezieller Spareffekt für Protein abgelesen werden:

Tab. 175

Gruppen	I	II	III	IV	V	VI
TC Dosis (ppm)	0	10	50	500	750	1000
verdaul. Proteine	60,9	54,2	56,5	54,5	52,5	52,5
Gesamtfutterverbrauch	258,8	230,4	240,0	231,6	223,3	221,7

Die gleichen Autoren konnten durch verschiedene Dosen von TC keinen Einfluß auf den Vitamin B₁-Gehalt der Leber der so behandelten Tiere feststellen. Nach Biely und March (1959) zeigen Hühner bei TC-Zusatz einen erhöhten Vitamin B₆-Bedarf. Bei Puten steigt zusätzlich der Bedarf an Vitamin B₁₂ und an Kupfer.

Das TC hat in der Tierernährung eine dem CTC und CTC vergleichbare Wirksamkeit.

Polidori (1963) und Simoncini et al. (1964) haben eine

wachstumsstimulierende Wirkung des TC auf Hühner auch bei einem Grundfutter, das ausschließlich aus pflanzlichen Proteinen besteht, feststellen können. Diese Tatsache zeigt die Bedeutung des Antibiotikums bei der Verwertung des Proteinanteils des Futters.

Fütterungsversuche wurden an Geflügel, Schweinen und Kälbern durchgeführt (s. Tabellen 176, 177, 178 und 179)

Tierart: Broiler

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (% - Verbesserung)			Kontrollen und Allgem.- Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter, -KG	Dosis (ppm) x	Futterart	Haltungsform	Beob. -zeit	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung	
Rhodelän- der Fleisch- hühner	-	-	10 50	-	-	8 Wo	26,1 17,7	10,7 6,97	- Gewichtszunahmen stat.signif.gegen Kontrollen ($P < 0,001$)
Rhodeländer-, Sussex-, New Hampshire-, Leghorn-Hühner	-	-	10	im Futter 20 % Gesamt- Eiweiß	-	2 Wo 8 Wo 12 Wo	15-32 % 20-25 % 15-20 %	-	nach Angaben von Autoren einheit- liches Wachstum, größere Lebhaftig- keit und rascherer Federwuchs als Kontr.
Nichols- Küken	-	-	10	mit tier. und pflanzlichen Proteinen	Bodenhal- tung; schlech- te Hygienever- hältnisse: Keine Desinfektion des Stalles nach vorherigem CTC-Füttergs.-Versuch.	8 Wo	7 - 8 %	-	Verbesserungen sind statist. signifikant geg. Kontrollen
White Rock- Küken	-	-	15 16,5	als Reinsubstanz in Form von "feed- grade" Mangelfutter, nur pflanzl. Eiweiß	Batterie	-	+	+	keine Werte ver- liegend, nur Bestä- tigung einer positi- ven Wirkung

)x Tetracyclin

Tab. 177

Tierart: Broiler

Tiermaterial		Versuchsbedingungen					Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs -alter, -KG	Dosis (ppm))x	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwertung	und Allgem.- Daten
Arbor- Acres- Küken	-	-	20	mit tier. und pflanz- lichem Eiweiß (TC -"feed grade")	Batterie	-	+	-	+	statist. sig- nifikante Ver- besserungen keine Werte ge- nannt
Leghorn (weiß) x New Hamp- shire	♂ + ♀	-	20 40 40	("feed grade") (" " - " " -) CTC (" " -)	-	-	7,7 % 9,3 % 8,9 %	-	6,7 % 5,2 % 6,2 %	K: 1049,54 g KG FV: 3,04 Alle 3 Vers.-Grup- pen wiesen statist. signif. Unterschie- de zu Kontrollen auf (P < 0,05)

)x Tetracyclin

Tab. 178

Tierart: Schwein

Tiermaterial			Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgem.- Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter, -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung	
Duroc- Schweine	-	-	) ^x 10,85 15,03 19,21	-	-	bis zu ca. 50 kg KG	- 1,6 + 3,3 + 1,1	-	+ 4,7 + 32,4 + 22,4	-
Large White- Schweine	-	-	) ^x 10 20	Futter mit hohem Roh- Fasergehalt	-	-	+ +		+ +	Keine näheren Versuchsangaben; Nach Autor wurden mit TC höhere Ergeb- nisse erzielt als mit CTC in Vergleichs- gruppen.
-	♂ + ♀	-	20 TC 20 CTC	-	-	168 Tage	Tiere der TC-Gruppe brachte im Vergleich zur CTC - Gruppe Verbesserungen von 9,5 %			

)^x Tetracyclin

Tab. 179

Tierart: Rinder

Tiermaterial		Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen und Allgem.- Daten			
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter, -KG	Dosis (ppm))*	Futterart	Haltung	Beob. zeit				
Friesen	♀	14 Tage 41,44 ± 1,66 kg	75	in ersten 10 Wo Futter mit 18,8 % Rohprotein 11.-16. Wo mit 16,64 % Rohprotein	-	16 Wo	11,65	-	+	K: 84,875 kg KG FV nicht in Werten angegeben; KG-Unterschiede sind statist. signifikant erhöht, $P < 0,05$

)* Tetracyclin

- C Die gleichmäßige Einmischbarkeit eines Praemix in eine Futtermischung scheint gesichert zu sein. Exakte Untersuchungsergebnisse werden nicht vorgelegt.
- D 1.) Die Tetracycline werden in der Humanmedizin weit verbreitet eingesetzt. Wegen ihrer geringen Toxizität und ihrer Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien, sowie gegen Chlamydien und Rickettsien sowie Spirillen können sie als Erste-Hilfe-Präparate noch vor Erstellung einer Diagnose zur Anwendung gelangen. Bei Resistenzproblemen kann in der Regel auf Alternativpräparate ausgewichen werden.
- D 2.) In der Veterinärmedizin wird hauptsächlich CTC und OTC, weniger TC angewendet. Die übrigen Tetracyclinderivate werden aus wirtschaftlichen Gründen kaum verwendet. Das Indikationsgebiet ist mit dem der Humanmedizin identisch.

Bei der Anwendung in der Veterinärmedizin wurde durch verschiedene Autoren nachgewiesen, daß die nach therapeutischen Dosen erreichbaren Blutspiegel bei den einzelnen Tierarten erheblich variieren. Besonders stark zeigt sich dies beim Vergleich von Säugetieren und Vögeln. Bei gleicher Dosis, bezogen auf kg Körpergewicht, sind die Blutspiegel beim Säugetier in der Regel ca. eine Zehnerpotenz höher. Daraus ergibt sich, daß die von den Herstellern angegebenen Dosierungen für Vögel für therapeutische Zwecke häufig zu niedrig sind.

Eine Beeinflussung der Prophylaxe oder Ausbreitung von Tierkrankheiten durch nutritive Dosen erscheint nur über Resistenzausbildung möglich.

Ein experimenteller Nachweis der Resistenzzunahme nach nutritiver Gabe wurde durch Guinée und Smith et Crabb(1957) erbracht (Diss.)[→]

Meyn et al. (1960) prüften den Einfluß der Antibiotika-Beifütterung und der Antibiotika-Therapie auf das Ergebnis der bakteriologischen Fleischuntersuchung bei Kälbern.

Das Grundfutter (2 mal täglich verabreicht) setzte sich zusammen aus je 1 Liter pasteurisierter Vollmilch und 3 Liter einer aus Milchaustauscher hergestellten Tränke mit 125 g Trockensubstanz/Liter. Wöchentlich wurde

In der 3. Woche wurden alle Tiere mit Salmonella dublin ($1,3 \times 10^8$ Keime) i.v. infiziert. Zu diesem Zeitpunkt erhielt eine Gruppe 80 mg CTC in 9 Liter Tränke (das entspricht 1,1 - 1,4 mg CTC pro kg KG), und eine andere Gruppe erhielt am 4. Tag nach der Infektion und 36 Stunden vor der Schlachtung je 1 500 mg CTC peroral (das entspricht 20 - 30 mg CTC/kg KG). Alle Tiere wurden am 5. Tag post infektionem geschlachtet. Die bakteriologische Untersuchung von Milz, Leber, Niere, vorderer und hinterer Extremitätenmuskulatur, den regionären Lymphknoten, sowie die Prüfung auf eine eventuell vorhandene antibiotische Aktivität wurden sofort nach der Schlachtung vorgenommen.

Ergebnisse:

1. Die Fütterung mit 80 mg CTC/kg ergab ein Keimwachstum ohne Unterschied zur Kontrolle. Nach 18 Stunden Bebrütung konnte bei der BU in allen Fällen eine einwandfreie bakteriologische Diagnose gestellt werden.
2. Die Fütterung mit 1 500 mg CTC/kg (therapeutische Dosis) erbrachte bei fünf von sechs Kälbern einen Salmonellen-Nachweis bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung; bei dreien dieser Tiere wurden die Erreger aus Organen nach 18 Stunden Bebrütung isoliert. Bei den anderen beiden Kälbern nach 24 Stunden Bebrütung aus den Organen und nach 39 Stunden aus den Lymphknoten. In keinem Falle gelang eine Isolierung der Keime aus der Muskulatur. Ein Tier blieb bakteriologisch völlig negativ.

Demnach kann eine Verzögerung bzw. Unterdrückung des Bakterienwachstums

nur durch therapeutische Dosen bewirkt werden, nicht durch übliche nutritive Dosen. Leider fehlen Angaben über die MIC des Infektionsstammes.

Kalich et al. (1957) stellten tierexperimentelle Studien über die Rotlaufpathogenese unter Berücksichtigung der Beifütterung von CTC und Penicillin an. Die Versuche wurden mit Mäusen durchgeführt. Nach Meinung der Autoren werden die Keime in ihrer Empfindlichkeit nicht beeinflusst und die Diagnose nicht gestört. Auch hier wird die MIC des Infektionsstammes nicht genannt.

Kalich et al. (1958) stellten "zur Frage des Salmonella-Nachweises in Organen nach Antibiotika-Therapie bzw. -Beifütterung" folgenden Modellversuch mit weißen Mäusen an: (Rückisolierung von Salm. typhimurium)

Die 20 g schweren Mäuse erhielten 8 Tage lang CTC-Gaben über das Trinkwasser verabreicht (Dosierung s. Tabelle), wurden sodann mit Salmonella typhimurium per os infiziert und nach weiterer 8 Tage langer CTC-Applikation mit Leuchtgas getötet. Zur Rückisolierung von Salm. typh. wurden die entsprechenden Organteile 18 Stunden lang bebrütet. Die Tabelle gibt die Ergebnisse an:

Tab. 180

Gruppe	Tieranzahl	Dosis (mg CTC/kg Maus)	Anzahl der pos. Fälle	Angaben in % der Tieranzahl
I	125	1,5	108	86,4 %
II	125	4,5	102	81,6 %
III	125	25 (therap. Dosis)	84	67,2 %
IV	70	- (Kontrolle)	62	88,5 %

Bei allen Mäusen wurde eine Wachstumsverzögerung festgestellt, besonders in der 3. Gruppe mit der sogenannten therapeutischen Dosis. In der Reihenfolge der Häufigkeit des Salmonellennachweises wäre zu nennen:

1. Milz
2. Leber
3. Muskulatur

Der Sensibilitätstest des Salmonellen-Stammes Breslau "S" ergab in gewöhnlicher Bouillon eine Hemmung bei 0,6 mcg CTC/ml und in Tetrathionat-Bouillon bei 0,5 mcg CTC/ml. Bei der niedrigen Resistenz des Stammes in vitro muß im Versuchsergebnis bzw. in der Versuchskonstruktion irgendwo ein Fehler sein. Das Wahrscheinlichste ist, daß keine wirksamen Blutspiegel erreicht wurden. 25 mg CTC/kg Maus ist auch nicht als therapeutische Dosis anzusehen, dazu müßte vermutlich ca. 100 mg/kg KG gegeben werden.

Nach Cassano et al. (1954) haben 2 mal tägliche Gaben von 125 und 250 mg TC keinen Einfluß auf die Bildung agglutinieren/der Antikörper gegen Brucella melitenis. Diese Behauptung steht im Gegensatz zur Meinung vieler anderer Autoren, die generell eine Hemmung der Antikörperbildung durch Matritzeninaktivierung als Nebenwirkung der Antibiotika konstatieren.

Diskussion

Die chemisch-physikalischen Eigenschaften aller Tetracycline sind weitgehend bekannt. Zu nutritiven Zwecken werden Tetracyclin, Oxy- und Chlortetracycline eingesetzt. Die verwendeten Substanzen besitzen die gleiche chemische Grundstruktur und unterscheiden sich nur in ihren Radikalen. Dadurch bedingt variieren einige Eigenschaften wie Molekulargewicht, Schmelzpunkt, Löslichkeit und Stabilität - doch nicht in dem Maße, daß dadurch ihre Verwendbarkeit zu nutritiven Zwecken stark eingeschränkt wäre. Es entsteht in Futtermischungen und im Stoffwechsel in unterschiedlicher Menge ein Anhydro-4 - Epi-Isomer, das nephrotoxische Eigenschaften besitzt, die anscheinend bei Verwendung nutritiver Dosen nicht zum Tragen kommen. Alle Tetracycline sind mit Schwermetallen und Erdalkalien Chelatbildner. Durch diese Bindung verlieren sie ihre mikrobiologische Wirksamkeit.

Die Tetracycline haben ein breites mikrobielles Spektrum und wirken auf grampositive und gramnegative Bakterien wie auch auf Chlamydien. Eine Besonderheit ist die Selektion der übertragbaren Mehrfachresistenz innerhalb der großen Gruppe der Enterobacteriaceen mit ihren pathogenen und nicht pathogenen Anteilen.

Aus den vorgelegten sehr umfangreichen Bilanzstudien mit Chlortetracyclin an mehreren Tierarten geht hervor, daß bei oraler Verabreichung eine intestinale Resorption von 10 - 40% erfolgt. Die Ausscheidung geschieht über Harn und Faeces. Bei Verwendung markierter Substanzen werden nach 48 - 72 Std. 76 - 97% der aufgenommenen Substanz in Harn und Faeces wiedergefunden, die aber nur 33 - 70% der verabreichten mikrobiologischen Aktivität enthalten. Das Chlortetracyclin verteilt sich schnell aber nicht gleichmäßig in alle Organe und Gewebe mit Ausnahme des Fettes und ZNS. Bevorzugter Lokalisationsort ist bei Mäusen das RES sowie Leber und Niere.

Die einzelnen Tierarten reagieren unterschiedlich; beim Huhn waren 80% der zugeführten Mengen CTC in Exkrementen und 0,15 - 0,25% im Harn nachweisbar. Bei Hühnern mit höherer Inkorporationsrate befindet sich mehr CTC in Skelett und Eischale. Das Verhältnis von antibiotischer Aktivität zu ^{14}C Aktivität ist in den Faeces 1:3, in den Organen 1:50. Demnach wird CTC nicht nur resorbiert, sondern auch stark metabolisiert. Besonders bedeutungsvoll ist die Ausscheidung über die Galle, wo der Spiegel eine 8-fache Höhe des Serumspiegels erreichen kann. Am 5. Tag nach Absetzen des CTC sind Fett und Muskulatur frei von CTC-Rückständen, am 10. Tag auch Leber und Niere, die am 7. Tag noch Spuren aufweisen. Auch bei Vögeln zeigte die Niere am längsten Rückstandsspuren (6 Tage nach Absetzen). Alle Tetracycline persistieren nach längerer Verfütterung bei allen Nutztieren lange Zeit im Knochen, besonders bei schnell wachsenden Jungtieren, ohne Nebenwirkung für diese Tiere. Beim Braten und Kochen ändert sich die Konzentration im Knochen nicht.

Die Ergebnisse der klassischen pharmakologischen Untersuchungen werden vorgelegt. Bei Ratten haben höhere Dosen (40 - 400 mg/kg KG) eine diuretische Wirkung.

Die Daten zur akuten Toxizität besagen, daß CTC noch weniger Toxizität als TC und CTC besitzt, wobei die orale LD_{50} bei Mäusen nicht bestimmbar war.

Bei längerer Verabreichung reagieren Ratten nach 28 Tagen bei 5% CTC im Futter mit einer Wachstumsdepression. Bei Hühnern ist die Wachstumsrate bei 10.000 ppm CTC geringer als mit 5.000 ppm. Im allgemeinen werden prozentual höhere Dosen (200 - 400 mg/kg KG) auch über Monate gut vertragen.

Im Langzeitversuch (2 Jahre) mit 5% CTC im Futter zeigten Ratten akute gastro-intestinale Störungen, Gewichtsdepression, Leberverfettung und bilaterale testikuläre Atrophie sowie eine Gelbfärbung der Knochen.

Zahlreiche Generationsversuche und Langzeitversuche mit Ratten , Hunden, Hühnern, Schweinen und Rindern erbrachten keinen Hinweis auf teratogene oder cancerogene Eigenschaften der Substanz. Von den Metaboliten bewirkt nur Anhydro-4-Epi-Tetracyclin-Hydrochlorid bei einer oralen Dosis von 1.000 mg pro kg KG bei Ratten Nierenfunktionsstörungen (Proteinurie bzw. Glucosurie) und Nierennekrosen. Ähnliche Veränderungen konnten bei Hunden durch 10 mg/kg KG i.v. ausgelöst werden. Bei therapeutischer lokaler Anwendung wurde eine allergische Komponente extrem selten festgestellt.

Untersuchungen zur Kompatibilität liegen vor, aber nicht zum Abbau in der Umwelt. Durch umfangreiche Versuche ist die nutritive Wirkung bei Junggeflügel, Schweinen und Jungrindern sichergestellt. Es wird eine Wachstumverbesserung von 9-10 % bei Broilern und Puten mit 10-20 ppm CTC, von 5- 8 % bei Schweinen mit 20 / 10 ppm CTC und von 16 % bei Jungrindern mit 80-100 mg CTC/Tier u.Tag erreicht. Eine therapeutische Anwendung in der Humanmedizin erfolgt noch immer in großem Umfange, da der Indikationsbereich groß und die Substanz ungefährlich ist. Es stehen allerdings zahlreiche Alternativpräparate zur Verfügung, sodaß bei eventuellen Resistenzproblemen ausgewichen werden kann. In der Tiermedizin besteht ebenfalls eine breite Indikation bei vielen Tierarten. Ein spezielles Anwendungsgebiet bei Mensch und Tier ist die Psittakose-Ornithose, sowie andere Rickettsiosen. In der Tiermedizin gibt es wegen der Wirtschaftlichkeit und des vielseitigen Anwendungsmodus weit weniger Alternativmöglichkeiten in der Therapie vieler Infektionskrankheiten. Von nutritiven Dosen wird die Sicherheit einer bakteriellen Diagnostik nicht beeinflusst.

Das OTC wird als Arquard-Stearat in der Fütterung eingesetzt. Während das OTC selber wenig toxisch ist und in seinen mikrobiologischen Eigenschaften weitgehend dem CTC ähnelt, ist das gegenüber dem Hydrochlorid stabilere Stearat wahrscheinlich nicht völlig inert. Es gilt insbesondere zu prüfen, inwieweit die beim Langzeitversuch an Ratten aufgetretenen Mamma-Adenofibrome (50-75 % der behandelten, 10 % der unbehandelten Tiere) tatsächlich nicht durch OTC-QAC stimuliert worden sind. Hinweise auf evtl. teratogene Eigenschaften ergeben sich aus der Vielzahl der vorgelegten Untersuchungen nicht. Eine nutritive Wirkung ist bei der Jungtiermast (Broiler, Puten, Schweine, Kälber, Junggrinder, Schafe, Pelztiere, Fische) sowie bei Legehennen nachgewiesen. Eine durchschnittliche Wachstumssteigerung von 3-5 % wurde bei Broilern mit 20 ppm OTC,

" 6-9 %	" Puten	" 4,5-9 ppm OTC,
" 20 %	" Schweinen	" 33 ppm OTC,
" 5-10 %	" Kälbern	" 50 ppm OTC,
" 8-12 %	" Junggrindern	mit 40-50 ppm OTC und
" 22 %	" Lämmern	mit 20 ppm OTC erreicht.

Die Indikation von CTC und OTC zur nutritiven Leistungsverbesserung in der Milchviehhaltung wird verneint.

Das Dossier über das Tetracyclin ist sehr kurz und verglichen mit den anderen Dossiers unvollständig, bezieht sich jedoch häufig auf vergleichende Arbeiten mit den beiden anderen Tetracyclinen.

Ein Bilanzversuch mit radio-aktiv markiertem TC mit Ratten und Hunden wird vorgelegt, wobei 90% der Aktivität in Harn und Faeces wiedergefunden werden.

Rückstände werden wie bei den anderen Tetracyclinen mit nutritiven Dosen in Muskulatur und Fettgewebe nicht nachgewiesen. Auch Organe wie Leber, Niere und Lunge sind im Gegensatz zum CTC und OTC ohne nachweisbare Rückstände. Möglicherweise ist an diesen Ergebnissen die verwendete Nachweismethode maßgebend beteiligt, da nach Brüggemann die mikrobiologische Rückstandsbestimmung nur ca. 1 % der nach radioaktiver Markierung nachweisbaren Rückstände erfaßt.

Während die akute und subakute Toxizität zusammen mit den Untersuchungs-Berichten in den Dossiers CTC und OTC gut belegt ist, werden Langzeitversuche zum Nachweis einer eventuellen cancerogenen und tetratogenen Wirkung nicht vorgelegt.

Die nutritive Wirksamkeit ist bei Geflügel, Kälbern und Schweinen nachgewiesen. Eine durchschnittliche Wachstumsverbesserung

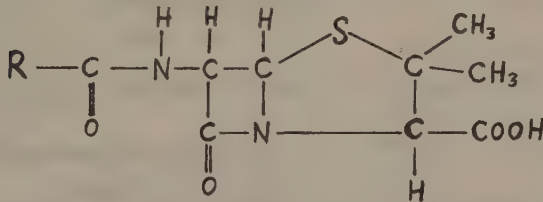
von 10-20 %	wurde bei Broilern mit 10 ppm TC ,
von 3-10 %	bei Schweinen mit 15-20 ppm TC und
von 11 %	bei Kälbern mit 75 ppm TC erreicht.

IV. AMINOSAUREN bzw. PEPTIDE

- a) Penicilline
- b) Bacitracin
- c) Virginiamycin

Penicillin

- A 1.) Das sogenannte klassische Penicillin ist das Penicillin G, das rein biologisch aus *Penicillium notatum* gewonnen wird.
- A 2.) Die chemische Struktur des Penicillins ist geklärt. Penicillin ist eine starke monobasische Carboxylsäure mit folgender Strukturformel:



Es werden fünf verschiedene Penicilline unterschieden: Penicillin F, G, K, X und V.

Penicillin F, G, K, X und V unterscheiden sich durch das Radikal "R".

F: "R" = $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 -$

V: "R" =  $\text{O} - \text{CH}_2 -$

G: "R" =  $\text{CH}_2 -$

K: "R" = $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 -$

X: "R" = $\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$

Die Summenformel dieser fünf Penicilline sind:

Penicillin F: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$

Penicillin G: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$

Penicillin V: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$

Penicillin K: $C_{16}H_{26}O_4N_2S$

Penicillin X: $C_{16}H_{18}O_5N_2S$

Molekulargewichte: nicht angegeben.

Penicillin-Kristalle bestehen aus farblosen Prismen.

Schmelzpunkt:

Penicillin F (Na-Salz): 204 - 205° C

Penicillin G (Na-Salz): 215°C

Penicillin K : nicht angegeben.

Optische Aktivität:

Penicillin F: $[\alpha]_D^{20-25} = + 276^\circ$ bis 316° (c; 0,821 Wasser)

Penicillin G: $[\alpha]_D^{25} = + 305^\circ$ (c; 0,821 Wasser);
+ 301° (c; 2 Wasser)

Penicillin K: $[\alpha]_D^{25} = + 258$ (c; 0,43 Wasser)

Penicillin X: $[\alpha]_D = + 267^\circ$ (c; 0,525 Wasser)

Maximale UV-Absorption bei:

Penicillin G: 252; 257,5; 264 [nm]

Penicillin F: keine charakteristische Bande

Penicillin K

Penicillin X: 278 [nm]

Penicillin V: 268; 274; (Wasser); 270 (Chloroform)
[nm]

Dosierung-Einheiten

Bei jedem Penicillin ist die Menge gleich 1 Einheit,

die einer Einheit Benzylpenicillin-Natrium äquimolar ist.

1 IE Pen.G-Na $\hat{=}$ 0,5988 mcg des internationalen Penicillin-Standards
(Walter et al. 1965)

1 mg Pen.G-Na hat eine Wertigkeit von 1670 IE.

1 mcg $\hat{=}$ 1,67 IE

1 IE Pen.V $\hat{=}$ 0,59 mcg

1 mg Pen.V enthält 1695 IE

1 mcg = 1,695 IE

Klinische Dosierungsangabe:

1 IE Penicillin ist äquivalent 0,6 mcg reinem Pen.G-Na.

[Expert Committee on Biological Standardization, 16. Report, Genf 1964]
Penicillin-Löslichkeit: (Tab. 182)

löslich in	gering löslich in	unlöslich in
Alkoholen	Wasser	aliph. Kohlenwasserstoffen
Ketonen		
Äther		
Estern		
aromat. Kohlenwasserstoffen		

Na-Salze des Penicillins sind:

löslich in	unlöslich in
Wasser	Butanol (wasserfrei)
Methanol	Ketonen
Äthanol	Äthylacetat

Stabilität (s. Tab. 183)

In wässriger Lösung ist nur Penicillin-Reinsubstanz stabil.

Penicillin ist nicht stabil in:

- a) Säuren^x und Alkalien)^{xx} (8 < pH < 4)
 (Abbau zu Penicillinsäure)^x und Penicilloinsäure)^{xx})
 b) u. gegenüber Hitze und Penicillinase.

Penicillin V ist in saurem Milieu stabiler als Penicillin G, aber bei pH 2 wird auch Penicillin V inaktiviert.

Wenn Penicillin sich nicht in vollständig trockenem Zustand befindet, kann es durch freie hygroskopische Säuren schnell inaktiviert werden.

Schwermetalle (Pb, Cu, Hg, St, Zn) inaktivieren Penicillin, ebenso auch einige Aminosäuren.

Aliphatische Kohlenwasserstoffe fällen Penicillin aus Lösungen aus.

Na-Salze inaktivieren Penicillin, das sich in Eisessig oder in primären Alkoholen in Lösung befindet.

Im Organismus wird Penicillin größtenteils reversibel an Serumeiweiße gebunden. Die einzelnen Penicilline unterscheiden sich bezüglich ihrer Bindungsfestigkeit.

Tabelle 183

Stabilität

Penicillinsalze	Temperatur 4° C	Temperatur 24° - 25° C
<u>Pen. G-Na</u>		
1. Trockensubstanz	5 Jahre stabil	5 Jahre stabil
2. Lösung		
a) gepuffert pH 4,5 - 7 optimal 6,5	ca. 20 Tage stabil (bis ca. 5% Inaktivierung) nach 2 Monaten: 15 - 20% Inaktivierung	nach 48 Stunden 5%, nach 1 Woche 10%, nach 2 Wochen 20 - 50% Inaktivierung
b) ungepuffert	ca. 3 - max. 7 Tage stabil	in 48 Stunden Inaktivierung
<u>Prokain-Penicillin</u>		
1. Trockensubstanz	ca. 3 Jahre stabil	24 Monate - 3 Jahre stabil
2. wäsr. Suspension	> 12 Monate (~1% Inakt.) nach 24 Monaten (1% Inakt.)	> 12 Monate (1-3% Inaktivität) nach 24 Monaten (3-5% Inaktiv.)
Kein Wirkungsverlust durch Eindickung.		

A 3.) Als nutritiver Futterzusatz wird im allgemeinen Procain-Penicillin eingesetzt, meistens in der Kombination mit Streptomycin im Verhältnis 3 : 7, als sog. "Pen-Strep" (s. im Anschluß an Streptomycin). Nähere Angaben über Handelspräparate liegen nicht vor.

A 4.) Die quantitative Bestimmung der Penicilline geschieht:

- mikrobiologisch (Testkeim *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*)
- colorimetrisch
- iodometrisch und
- mit Hilfe von Penicillinase.

Um Penicillin V von Penicillin G zu unterscheiden, wird als Testkeim *Bacillus subtilis* genommen. Eine Nachweismethode für Futtermischungen ist nicht angegeben.

A 5.) Antibakterieller Wirkungsbereich des Penicillin G:

1. gram-pos. Kokken

Streptokokken (unverändert empfindlich Lancefield-Gruppe A; Viridans-Gruppe bereits anfänglich unterschiedlich empfindlich; Lancefield-Gruppe D viele natürlich resistente Stämme).

Staphylokokken (heute nur Penicillinase-negative Stämme, auch darunter bereits resistente).

Diplococcus pneumoniae.

2. gram-neg. Kokken

Neisserien

3. zahlreiche gram - pos. Bakterien

Bacillus anthracis
 Listeria monocytogenes
 Clostridien
 Corynebakterien
 Actinomyceten
 Erysipelothrix rhusiopathiae

4. Spirochäten

Treponema
 Borrelia
 einige Leptospira
 Bartonella

Eigenarten der antibiotischen Wirkung des Penicillins:

Der Wirkungseintritt des Penicillins geschieht rasch.

Penicillin wirkt auf proliferierende Keime, die sich im Stadium der Zellwandsynthese befinden. Entsprechend hohe Konzentrationen bewirken Bakterizidie mit anschließender Lysis.

Je optimaler das Nährmedium ist, um so besser ist die Penicillin-Wirkung.

Kombinationen mit Substanzen, die bakteriostatisch wirken, können antagonistisch sein. Die Bakterizidie des Penicillins ist nicht 100 %-ig, bestenfalls werden 99,9999 % der Keime erfaßt. 0,0001 % der Keime sind als "Persister" anzusehen (Gunnison, J.B. et al., 1964).

Die Wirkung des Penicillins ist gegen intrazellulär gelagerte Keime weniger zuverlässig; in die Zelle gelangen nur 60 % des extracellulär nachweisbaren Penicillins. Extrazelluläre Staphylokokken werden zu 99,99% elimi-

niert, intrazelluläre Keime werden zu 90 - 95% eliminiert.

Ein Synergismus ist in Kombination mit Streptomycin oder Bacitracin nachweisbar. Praktische Bedeutung hat jedoch nur die therapeutische (und nutritive) Anwendung der Kombination Penicillin-Streptomycin erlangt.

Die aus klinischem Material isolierten resistenten Staph.-Stämme sind hauptsächlich Penicillinase-Erzeuger.

Nach Knox et al. (1962), Leitner et al. (1963) und Ayliffe (1965) induziert Procain-Penicillin G nur in geringem Maße eine Penicillinasebildung in sensiblen Bakterien. Diese Vermutung der genannten Autoren ist inzwischen durch eine Fülle von Literatur nur teilweise bestätigt worden. Die Penicillinase-Bildung wird zwar langsam induziert, die Frequenz scheint jedoch hoch zu sein. Neben der Induktion von Penicillinase ist auch eine multiple Resistenzübertragung durch Phagen bekannt geworden. Die im Dossier enthaltenen Unterlagen über die grundsätzlichen Möglichkeiten der Resistenzsteigerung ursprünglich empfindlicher Keime sind nicht auf dem heutigen Stand des Wissens (Hospitalismus) - es handelt sich um das älteste der vorgelegten Dossiers.

Smith und Crabb haben bereits 1957 nachgewiesen, daß im Nasenrachenraum Penicillin-gefütterter Schweine und deren Betreuer nach Anwendung nutritiver Dosen vermehrt resistente Staphylokokken auftreten.

- A 5)b Hansson et al. (1966) stellte autoradiographische Verteilungsstudien mit markiertem Penicillin an. Es wurde Mäusen Penicillin G mit dem Isotop S^{35} i.v. appliziert. 30 Min. post inj. war die Verteilung bei einer trächtigen Maus wie folgt zu beurteilen:

- keine spezifische Affinität zu irgendeinem Gewebe, außer zu Plasmaproteinen
- in Verteilungs- und Ausscheidungsphase war der Penicillin-Gehalt im Blut höher als im Gewebe.

5 Std. post inj. des Penicillin G - Na wurde kein Restpenicillin und kein radioaktiver Niederschlag im Gewebe der Mäuse gefunden.

In das ZNS war nahezu kein Penicillin gedrungen. Die transplazentare Passage war blockiert.

Die Elimination des Penicillins ging hauptsächlich über die Niere vor sich (zu 90 - 100%), sowie auf dem Gallenwege ins Intestinum. Geringe Penicillin-Mengen wurden über Speichel, Pankreas, Milchdrüsen eliminiert und besonders durch Nasen- und Hautsekretion.

Penicillin

wird teilweise verstoffwechselt. Dabei tritt als Hauptmetabolit Penicilloinsäure auf.

Nach i.m. und i.v. Applikation des Penicillins vollzieht sich die Verteilung schnell; (bei den verschiedenen Depot-Penicillinen entspricht die Resorptionsrate deren Löslichkeit). Die Alkalisalze des Penicillin G haben Halbwertszeiten von 30 - max. 60 Min.

Die Diffusion in die verschiedenen Organe ist unterschiedlich: (P.A. Bunn, 1961); (Crone-Münzebrock et al., 1964)

Nierengewebe: gut

Lunge:	}	ausreichend
Haut:		
Schleimhaut:		
Prostata:		
Leber:		

Muskulatur: gering

Herzmuskel:	}	minimal
Knochen:		
Nervengewebe:		
Gehirn:		

Penicillin kann in Fibrinschichten eindringen!

In ischämischem Gewebe sind noch 10 - 15% der Serumkonzentration zu erwarten, dagegen in ausreichend vaskularisiertem Gewebe noch 25%.

Eine Diffusion in eitrige Exsudate, z.B. bei Abszessen und Empyemen, ist minimal.

Die Stabilitätsprüfungen von Penicillin gegenüber verschiedener Körperflüssigkeiten (wie Blut, Harn, Galle) und Lebergewebe wurden in vitro bei 37° C und unter Belüftung durchgeführt (Bond, J.M. et al., 1966).

Das sogenannte "Phenbenicillin" zeigte nach 2 Stunden folgenden Aktivitätsverlust: (Phenbenzillin = α - Phenoxy-benzyl-Penicillin; Penicillin G ist ebenfalls ein Benzylpenicillin)

a) im Blut: 5 - 10 %)^x

b) im Harn: 20 - 30 %)^x

c) in Galle: 70%)^x

d) in partiell homogenisiertem Lebergewebe: 60 %

)^x In a) - c) keine Bildung neuer Metaboliten
ad d): hier fand sich in der chromatographischen Aufspaltung eine 2. Komponente, die langsamer lief. Ihr Verhältnis zur Originalkomponente machte 10 % aus.

Ähnliche Ergebnisse fand man in Versuchen (in vitro) mit Benzyl-Penicillin (=Pen.G) und Phenoxymethyl-Penicillin (=Pen.V) in Gegenwart von Lebergewebe.

Veränderungen verschiedener Penicilline konnten auch in vivo nachgewiesen werden mit Hilfe einer Perfusion der Rattenleber mit penicillinhaltigem Blut: Im zirkulierenden Blut wurde ein schneller Aktivitätsverlust festgestellt: Phenoxymethyl-Penicillin und Phenbenicillin hatten eine Halbwertszeit von 15 Minuten. Jedoch lief die Reaktion langsamer ab in Lebern von "Protein-Mangel-Ratten"; hier betrug die Halbwertszeit beider Penicilline (s.o.) 60 Minuten. Bond, J.M. und H. Gordon, zitiert in: Bond et al. 1966, p.179).

Gemäß der Behauptung der Autoren enthielt das aktive Material in der Galle beim Einsatz von Phenbenicillin 5 Stunden nach der Perfusion 2 neue Metaboliten, einer davon mit biologischer Aktivität und "in größerer Menge als die Originalkomponente". Das würde bedeuten, daß eine aktive Substanz neu entsteht !

Die Anwesenheit solcher Metaboliten in Körperflüssigkeiten macht Penicillinbestimmungen in diesen unsicher. Es zeigen sich sehr unterschiedliche Ergebnisse - wenn die Versuche nicht entsprechend interpretiert, d.h., die Metaboliten in der Auswertung berücksichtigt werden. Eine vollständige Bilanz liegt von keiner Tierart vor.

Die glomeruläre Filtration des Penicillins steht in Korrelation zu Blutspiegeln. Die tubuläre Sekretion ist um ein vielfaches höher als die glomeruläre Filtration.

Ca. 80% der Gesamtausscheidung erfolgt mit dem Harn (Hitzenberger et al., 1957).

Es besteht eine gewisse Schwellenwert-"Abhängigkeit", die tubuläre Clearance für Penicillin ist bei niedrigerem Blutspiegel relativ größer als bei hohem (Bayer et al., 1950).

Auch nach Bayer et al. (1944) ist die Penicillin-Clearance eine Funktion des Blutspiegels,)*

Es erfolgt eine sehr schnelle Elimination des Penicillins aus dem Blut mit hohen renalen Ausscheidungswerten bis zu 48000 E/Min.

Die Höhe der Ausscheidung wird u.a. bestimmt durch Applikationsform, Löslichkeit und Säurestabilität (Bryner et al., 1948). Nach Angaben von Hitzenberger et al. (1957) beginnt die Ausscheidung 10 - 20 Minuten post injektionem. Giovannini et al.⁽¹⁹⁵⁸⁾ machten folgende drei Versuche am Menschen:

1. An 10 Personen wurde die Ausscheidung im Harn nach i.m. Injektion von folgenden, verschieden löslichen Penicillinsalzen geprüft:

- A) K-Pen.G: 100 000 E - von fast unbegrenzter Löslichkeit
 - B) Proc.-Pen.G: 100 000 E - mit 0,5%-iger Löslichkeit
 - C) DBED-Pen.G: 100 000 E - mit 0,014%-iger Löslichkeit
- ad A): Elimination nach 8 Stunden
- ad B): Elimination langsam nach 24 Std. } noch nachweisbar im Harn
- ad C): Elimination langsam nach 108 Std. }

2. Von 10 Personen erhielt eine Gruppe 100 000 E K-Pen.G, die andere Gruppe 500 000 E K-Pen.G i.m. injiziert: Die absolute Menge des ausgeschiedenen Penicillins ging der Dosierung parallel, jedoch bei zeitlicher

)* geltend für die Tubulussekretion

Differenzierung: Die Ausscheidung in den ersten beiden Stunden war bei der höheren Dosierung relativ geringer als bei der niederen (Vergl. Bayer et al., 1944).

3. Nach oraler Applikation verschiedener Penicillin-Salze und der Pen.-V-Säure wurde die Ausscheidung im Harn geprüft. (10 Versuchspersonen; die betreffenden Antibiotika wurden in 20 ml suspendiert getrunken, und 50 ml Wasser wurden nachgetrunken).

	Antibiotikum	Dosis	Löslichkeit	Aktivitätsverlust in % bei pH 1,8; 37°C, nach 1 Std. x)
A)	K-Pen.G	100 000 E	prakt. unbegr.	100 %
B)	K-Pen.V	100 000 E	"	14,3
C)	DBED-Pen.G	100 000 E	0,014 %	76,0
D)	DBED-Pen.V	100 000 E	0,034 %	2,4
E)	Pen.V-Säure	100 000 E	prakt. unlös.	2,0

x) Brunner et al. (1955).

Tab. 184

Ergebnis: Gesamtausscheidung nach 8 Stunden

ad A): ca 3,5 % der verabreichten Menge
 ad B): 26,5 % der verabreichten Menge
 ad C): 5,0 % der verabreichten Menge
 ad D): 30 % der verabreichten Menge
 ad E): 3 2 % der verabreichten Menge

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei oraler Verabreichung die ausgeschiedene Menge im Harn unabhängig von der Löslichkeit - jedoch hoch ab-

hängig von der Säurestabilität ist.

Bei der Ausscheidung des Penicillins mit der Lebergalle konzentriert sich das Penicillin um das 3 - 5-fache in der Blasengalle.

Rückstandsuntersuchungen

Frik (1961) fütterte Ferkeln 10 000 IE Penicillin/Kg Körpergewicht. Er stellte folgende Blutspiegel fest:

0,3 E Pen./ml 1 Std. nach Futterentzug
 0,26 E Pen./ml 2 Std. nach Futterentzug
 0,008 E Pen./ml 4 Std. nach Futterentzug
 <0,05 bzw. 0 E 6 Std. nach Futterentzug.

Nach Meinung des Autors wäre demnach bewiesen, daß nicht mit Rückständen zu rechnen ist, wenn zwischen letzter Fütterung und Schlachtung mindestens 6 Std. liegen. Das Gewebe selbst wurde nicht untersucht.

Smith (1954) verfütterte an Masthühnchen 6 mg Proc. Pen./Tier (ohne Gewichtsangabe) und bestimmte die Blutspiegel nach 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 und 24 Std.. Er verwandte den biologischen Test mit Bact. subtilis und arbeitete mit einer Empfindlichkeitsgrenze von 0,05 mcg/ml.

Die Blutspiegel betrugen nach

1 Std. 0,1 mcg/ml ,
 2 Std. 0,05 mcg/ml.

Unter Praxisverhältnissen erhalten die Tiere nur etwa 1/10 der obigen Dosis.

Es liegen keine echten Rückstandsuntersuchungen von Geweben der Tierarten vor, an die die Substanz verfüttert wird.

A 5)d Kristallines Penicillin G ist im Allgemeinen nicht toxisch für Tiere, mit Ausnahme des Meerschweinchens. Bei diesem können niedere Dosen von 7 000 IE/kg KG bereits Anorexia, Kachexie und Tod in wenigen Tagen bewirken. Dagegen tolerierten Mäuse die i.v. Injektion von 9 800 000 IE/kg KG (bzw. 5,93 g/kg KG)

Gemäß einem Bericht vertrug ein Mensch eine durchschnittliche tägliche Dosis von mehr als 86 000 000 IE, die 28 Tage lang verabreicht wurden.

Es werden keine weiteren Versuche zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität bei Versuchs- oder Nutztieren vorgelegt. Penicillin G gilt als das am wenigsten toxische Antibiotikum. Eine experimentell begründete Information über eine eventuelle cancerogene oder teratogene Wirkung fehlt.

Penicillin G verursacht keine Organschäden, aber es kann, wie weithin bekannt ist, Überempfindlichkeitsreaktionen beim Menschen hervorrufen, die sich als leichtes Erythem oder Nesselausschlag bis hin zur Serumkrankheit, Dermatitis squamosa oder als anaphylaktischer Schock auswirken können. Infolge der antigenen Eigenschaften der Penicilline und ihrer Umwandlungsprodukte (Penicilloinsäure) können bei ca. 0,5 - 2 % (0,8 % - 7,4 % - 10 %) der Patienten unerwünschte Allergien auftreten. Die Häufigkeit dieser allergischen Reaktionen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst (- vergl. Walter und Heilmeyer(1965), Abschnitt "Allergische Reaktionen", S.42 ff)

Wie aus der Arbeit von Hansen^{et al.} (1957) im Dossiers hervorgeht, spielt die Gruppenempfindlichkeit eine wichtige Rolle; sie wird bedingt durch die biologische und Antigen-Verwandtschaft mit anderen ubiquitären Penicilliumarten und saphrophytären Pilzen.

Goltman (1952) zieht ebenfalls die "Präsensibilisierungs"-Möglichkeit infolge des ubiquitären Vorkommens von Pilzen und Sporen in Betracht: Pilzsporen als universelles Inhalations-

antigen.

Iatzsch (1954) erwähnt die verschiedentlich zum Zweck längerer Haltbarkeit propagierte Penicillin-Anwendung in Lebensmitteln, z.B. in Fleisch und Milch, als Ursache einer Sensibilisierung. Nach Kundratitz (1952) ist die zu etwa 2/3 erfolgende diaplacentare Passage des Penicillins verantwortlich für eine

Sensibilisierung, denn die Quote der Penicillin-Allergien bei Kindern liegt bei 1 %.

Fuchs (1954) betont die Kontaktdermatitis (meist durch Lokalbehandlung) durch mögliche derivative Übertragung, (Schweiß der Kranken, etc.)

Urticaria, meist vergesellschaftet mit Fieber und Gelenkschwellungen und -schmerzen, tritt am häufigsten um den 8.-14. Tag nach oder auch schon während der Penicillinbehandlung auf. Das Krankheitsbild kann noch 2 - 5 Wochen nach der Behandlung - wie bei der Serumkrankheit (Waldbott, 1949) auftreten und über Wochen und Monate dauern (Truitt, 1946; Hinman et al., 1946; u.a.)

Feinberg (1953); Mayer et al. (1953) u.a. berichten vom anaphylaktischen Schock als schwere Sofortreaktion mit letalem Ausgang in 20-30 % der Fälle. "Infolge des hohen Sensibilisierungsgrades bei Schockerscheinungen sind Dosis und Applikationsart von nur untergeordneter Bedeutung" (Gronemeyer, 1957)

Die Häufigkeit einer Prokain-Allergie wird auf 1-2 % geschätzt, bei Allergikern auf ca. 5 %. Nach versehentlicher i.v. Gabe bzw. akzidenteller intravasaler Injektion von Prokain-Penicillin können Angstzustände, Übelkeit, Tachykardien, Schwindel, Ohrensausen, Sehstörungen, Paraesthesien u.a. zentralnervöse Syndrome, eventuell auch Mikroembolien auftreten (Dennig et al., 1963; Hoigné et al., 1964)

Ähnliche Beobachtungen wurden nach prokainfreiem Antihistamin-Penicillin gemacht (Hoigné et al., 1964)

Parallergische Reaktionen sollen infolge Allergen-Gemeinschaft zwischen Penicillin und Dermatophyten bei Patienten mit Dermatomykosen auftreten, (besonders Fußmykosen).

A 5)e Zur Kompatibilität liegen keine Unterlagen im Dossier vor.

A 5) f Experimente über den weiteren Abbau des Ausscheidungsproduktes von Penicillin in Kot und Harn liegen nicht vor.

B Fütterungsversuche - Penicillin - Broiler

14 Versuche mit insgesamt 12 500 Tieren und einer Aufteilung in 2 Gruppen pro Versuch sind im Dossier zusammengefaßt wiedergegeben. (s. Tabelle 185)
Die beiden Gruppen (1 Test- und 1 Kontrollgruppe) sind nach Geschlechtern getrennt aufgeteilt; die Tierzahl /Gruppe /Versuch variiert zwischen 105 und 135 0 und gleicher Anzahl 0 Tiere mit je 2 Wiederholungen. Im Laufe der 16-monatigen Versuchsserie werden 4 verschiedene Futter (vergl. Tabelle 185) eingesetzt; aus der Tabelle 185 ist zu entnehmen, wieviele Gruppen jeweils eines der 4 Futterrationen erhalten haben. Im Dossier werden nur die Durchschnittswerte aller 14 Versuche zusammen bezüglich Wachstum und Futterverwertung angegeben, sowie noch die maximal und minimal erreichten Grenzwerte. Dadurch ist keine echte Beurteilung des Versuches möglich, schon gar nicht eine Aussage über den zu erwartenden unterschiedlichen Erfolg der verschiedenen Futterrationen, die in allen Versuchen für die Testgruppen 7 ppm Penicillin beinhalten.

Fütterungsversuch; Penicillin - Fasane

Im Dossier ist ein Fütterungsversuch mit Fasanen beschrieben, der in Tabelle 186 wiedergegeben ist.

Fütterung - Penicillin - Schweine

Insgesamt sind im Dossier 29 Versuche angeführt, die sich mit Ausnahme von 2 Versuchen über einen Zeitraum von 2 1/2 Jahren erstrecken. Die Versuche dieser Serie wurden in Gruppen mit und ohne Kupfersulfat-Zusatz unterteilt. Sie wurden unter praxisnahen Bedingungen in massiven Stallungen, in Buchtenhaltung, mit Versuchs- und Kontrollgruppen im selben Raum durchgeführt. Das Tiermaterial stammte aus Herdbuchzuchten und wurde unter weitgehender Berücksichtigung des Geschlechtes und Gewichtes für Test- und Kontrollgruppen möglichst gleichmäßig zusammengestellt. Das Tiermaterial war weitgehend mit Mycoplasma hyopneumonia infiziert und es trat außerdem in einigen Gruppen Schweinepest auf. Die Ergebnisse sind aus Tabellen 187 und 187a, b, c zu entnehmen.

Im Folgenden sind die 2 restlichen Versuche tabellarisch festgehalten. Sie zeigen sowohl bezüglich der Ø täglichen Gewichtszunahme als auch der Futterverwertung deutliche Verbesserungen durch die Penicillin-Zufütterung; die Hauptwirkungszeit des antibiotischen Futterzusatzes im 1. Mastabschnitt ist ersichtlich. (Tab. 188)

Fütterungsversuche - Penicillin - Kälber

In der im Dossier vorgelegten Serie von Kälber-Versuchen liegt nur 1 Versuch mit Procain-Penicillin als Futterzusatz vor, in allen übrigen Versuchen wird Pen-Strep verabreicht. Zur gesamten Serie ist zu sagen, daß die Tierzahl von 2 Tieren/Gruppe zu niedrig ist, um eine statistische Aussage möglich zu machen. Die sehr hohe Erkrankungsrate läßt vermuten, daß einzelne Tiere während der Versuchszeit mehrfach erkrankten. Es liegt eine starke Versuchsbeeinflussung durch ungenannte zusätzliche Faktoren vor. Ein positiver Einfluß des Penicillins (bzw. auch des Pen-Strep) auf das Wachstum der Kälber ist jedoch erkennbar.

C. Keine Angaben vorliegend.

D. Die Penicilline werden sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin intensiv eingesetzt.

Tierart: Broiler (Cornirock^x Sussex, Sussex x Rhode Island Red, weißbeinige Hybriden (holländ.Hyline).)

Tiermaterial		Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserg.)		Kontrollen und Allgem.-Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltung	Beob. -zeit	
105-135 x 2	♂	keine genaue Angabe (Küken)	7	A: mit hohem %- Satz an tieri- schem Fett B: handelsübliches Mastkükenfutter	Boden- haltung 8 - 10	insges. 16 Mo (Serie) - + 10,3	K: 1,0 - 1,3 kg KG Endgewicht Serie aus 14 Versu- chen mit 12 500 Tieren
105-135 x 2	♀			C: handelsübl. Fett - Soja - Gemisch, 4 % tier. Fett D: wie C, nur etwas energie- reicher		ø + 4,7 (+ 2,3 - + 10,3)	Ausfälle: K: 685 Tiere Testgruppen: 649 "
gleiche Anzahl Kontroll -Tiere	♂ ♀		-(K)	Alle Mischungen bes. m.Vit.B angereichert		einzel- ner Vers. 9 Wo	Futterverteilung: A 2 Gruppen B 4 " C 2 " D 6 "

Tierart: Fasane (Gold- und Jagdfasane)

5 Gold- u. 8 Jagd- fasane	-	-	10	modifiziert. Puten- starterfutter Weizen 25 %, Mais 16 %, Fischmehl 2,5 %, Tierkörper- mehl 2 %, Trocken- Buttermilch 2 %, Soja- ölkuchen 42 %, u.a.	Batterien Drahtboden indir. Licht Belüftung 4 Wo Beob. -zeit	+ 13,2	+ 2,4	K: E-KG 219 g FV: 2,10 1 Tiervverlust b. K.
gleiche Anzahl K - Tiere			-(K)					

Tab. 187

Versuche 1 - 19 : ohne Kupfersulfat-Zusatz im Grundfutter : Gewichtsangaben sind Gruppen-Durchschnittswerte

Versuchs-Nr.	Tierzahln (Schweine)	Anfangsgewicht d. Testtiere (kg)	Dosis (ppm)	Beob.- zeit (Tage)	Gewichts- zunahme (g/Tag)	%-uale Ver- besserung geg. Kontr.	Kontrollen Anfangs- gewicht	Gewichts- zunahme (g/Tag)
1	10	16,3	10 ^{*)}	126	478	+ 9,4	16,5	437
2	10	16,3		126	470	+ 7,6	16,5	437
3	10	16,2		126	450	+ 1,1	16,4	445
4	20	21,0		105	512	+ 1,2	21,1	506
5	20	21,0		105	564	+11,2	21,0	507
6	20	20,8		105	517	+ 2,6	20,8	504
7	20	20,7		105	473	- 1,0	20,8	478
8	20	19,8		105	537	+ 5,7	19,8	508
9	20	19,7		105	527	- 0,2	19,8	528
10	20	19,9		105	480	+ 1,5	19,9	473
11	20	19,9		105	486	+24,3	19,9	391
12	20	20,8		126	442	+ 6,0	20,9	417
13	20	20,7		126	434	+ 8,8	20,7	399
14	20	25,3		84	565	+13,9	25,3	496
15	20	25,5		84	571	+ 9,2	25,5	523
16	20	24,3		105	515	+17,0	24,3	440
17	20	24,4		105	500	+ 6,2	24,5	471
18	20	25,3		84	538	0	25,3	538
19	20	25,4		84	542	- 0,6	25,4	545

*) Procaïn-Penicillin

Versuche 4 - 19 (ohne Kupfersulfat-Zusatz)

Versuchs-Nr.	Futterverwertung der Kontrollen (kg/kg Gew.-Zunahme)	%-uale Verbes- serung d. FV bei den Testtieren
4	3,38	+ 3,0
5	3,28	0
6	3,32	+ 3,0
7	3,38	+ 0,9
8	3,42	+ 3,5
9	3,32	- 0,3
10	3,47	+ 0,9
11	3,66	+ 6,3
12	3,69	+ 5,7
13	3,78	+ 8,5
14	3,44	+ 6,4
15	3,38	+ 2,4
16	3,91	+ 6,4
17	3,73	+ 2,7
18	3,22	+ 4,7
19	3,23	+ 3,1

Tab. 187 b

Versuche 20 - 27 (mit 0,1 % Kupfersulfat)

Versuchs-Nr.	Futterverwertung der Kontrollen (kg Futter/kg Gew.- zunahme)	%-uale Verbes- serung der FV b.den Testtieren
20	2,98	+ 3,0
21	2,93	+ 1,4
22	3,05	+ 3,0
23	3,03	+ 1,3
24	3,45	+ 3,2
25	3,31	- 1,2
26	3,04	+ 6,0
27	2,97	+ 1,7

Tab. 187c

Versuche 20 - 27 : Grundfutter mit 0,1 % Kupfersulfat-Zusatz; Gewichtsangaben sind Gruppen-Durchschnitts-
(Fortsetzung)

Versuchs- Nr.	Tieranzahl	Anfangsgewicht d. Testtiere (kg)	Dosis	Beob.- zeit (Tage)	Gewichts- zunahme (g/Tag)	%uale Ver- besserung geg. Kontr.	Kontrollen		werte
							Anfangs- gewicht (kg)	Gewichts- zunahme (g/Tag)	
20	20	20,8	10)*	63	405	+ 4,7	20,8	387	
21	20	20,7		63	402	+ 2,6	20,8	392	
22	20	25,3		84	614	+ 2,5	25,3	599	
23	20	25,5		84	595	0	25,5	595	
24	20	24,3		105	562	+ 8,1	24,3	520	
25	20	24,5		105	561	+ 2,7	24,5	546	
26	20	25,3		84	595	- 1,7	25,3	605	
27	20	25,4		84	602	+ 2,0	25,4	590	

)* Procain-Penicillin

)* Penicillin
)** Streptomycin

Tierart: Schwein (Duroc- und Duroc x Poland China - Schweine)

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen und Allgem.-Daten
Zahl/ Gruppe x Wählg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis Futterart (ppm)	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkungs- zeit	
10 x 1	-	8 Wo 36,2 lb	5,0)*)	Mais 63 %, Baumwollsa- menkuchen 35 %, Mineralien und Vitamine 2 %	Ø 58 Tage (Kontr. 68 Tage)	+ 32,9	-	K: A-KG 36 lb E-KG 106,6 lb tgl. KG-Zunahme 0,79 + 0,14 lb
(10 K - Tiere)						Ausfälle: Testgruppe: 1 Tier (Peritonitis) K.-Gruppe: 3 Tiere (1 Peritonitis, 2 Dermatitis)		FV: 207,5 kg/50 kg KG-Zunahme
8 x 1	-	99,9 lb	5,0)*)	Mais 64 %, Baumwollsa- menkuchen 24 %, Luzernemehl 10 %, Min. u. Vit.	Ø 54,2 Tage (Kontr. 57,6 Tg)	+ 12,6	-	K: A-KG 100,4 lb E-KG 191,5 lb tgl. KG-Zunahme 1,58 + 0,9 lb
(8 K - Tiere)				wie zuvor			+ 5,4	
Die beiden folgenden Versuche wurden parallel zum 1. Versuch (in dieser Tabelle) durchgeführt, unter denselben Bedingungen und mit denselben Kontrolltieren, wobei lediglich andere Antibiotika dem Futter zugesetzt wurden.								
10 x 1	-	36 lb	5,5)**)	s.o.	s.o.	+ 45,6	-	K: s.o.
						Kein Tierausschlag		
10 x 1	-	36,1 lb	5,0)*)	s.o.	s.o.	+ 16,45	-	K: s.o.; 3 Tieraussfälle: 2 Dermatitis, 1 Enteritis necrot.
			5,5)**)				+ 20,7	

Diskussion

Die physikalisch-chemischen und die mikrobiologischen Eigenschaften sind ausreichend dargestellt. Es fehlen allerdings Daten über die Zusammensetzung des Handelsproduktes. Angaben über die klassischen pharmakologischen Wirkungen liegen nicht vor. Ebenso fehlen Informationen über die subacute und chronische Toxizität bei Versuchs- und Nutztieren. Es wurden keine Experimente zum Ausschluß cancerogener oder teratogener Eigenschaften vorgelegt. Es wird über keine Arbeiten zur Verträglichkeit der Substanz mit Futterinhaltsstoffen oder Therapeutika berichtet. Ebenso fehlen Angaben über die Stabilität der vom Tier ausgeschiedenen Penicillin-derivate in der Umwelt. Die Wirkung bei Huhn, Schwein (und Kalb) ist hinreichend belegt. Aus den Versuchen geht hervor, daß mit einer Dosis

von 7-10 ppm beim Huhn,

von 10 ppm beim Schwein,

(von 100 ppm beim Kalb → nicht mit Sicherheit zu entnehmen)

mit einer Wachstumssteigerung gerechnet werden kann. Die Futterverwertung ist meist gleichzeitig verbessert. Unerwünschte Nebenwirkungen beim Nutztier sind nicht zu erwarten. Penicillin wird vom Organismus gut resorbiert und schnell wieder ausgeschieden. Es fehlen Bilanzstudien und Rückstandsuntersuchungen der eßbaren Gewebe, die eine Unschädlichkeit für den Konsumenten absichern. Dies wäre umso notwendiger, da allergene Metaboliten entstehen und beim vorsensibilisierten Patienten die Auslösung der Allergie dosisunabhängig ist. Die Entstehung resistenter pathogener Keime kann auch bei nutritiver Applikation nicht ausgeschlossen werden. Bedenken gegen die Anwendung der Substanz als Futteradditiv resultieren vor allem aus der zwingenden Notwendigkeit, Penicilline in Human- und Veterinärmedizin therapeutisch einzusetzen.

Bacitracin

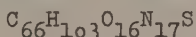
- A 1.) Bacitracin wird aus Tiefkulturen eines Stammes von *Bacillus licheniformis* gewonnen und durch Selektivabsorption mit Kunstharz-Ionenaustauschern extrahiert und gereinigt.
- A 2.) Bacitracin ist ein Komplex von 10 schwer trennbaren Polypeptiden, welche A, A', B, C, D, E, F₁, F₂, F₃, G bezeichnet werden (Nussbaumer, 1965 und Newton et al., 1952). Die verschiedenen Fraktionen haben für ultraviolettes Licht unterschiedliches Absorptionsvermögen. Die Schweizer Pharmakopöe hat die Bestimmung des Auslöschungskoeffizienten als Reinheitskriterium des Bacitracins angenommen und zwar für das Verhältnis zwischen Gehalt an A und F.

Bacitracin F zeigt ein Maximum bei 288 nm,

Bacitracin A zeigt ein Maximum bei 252 nm.

(Newton et al., 1953; Nussbaumer, 1965.)

Bacitracin A ist die aktivste Form, seine Strukturformel ist weitgehend geklärt; (Craig et al., 1952; Newton et al., 1952; Newton et al., 1953; Lockhart et al., 1954). Die chemische Summenformel heißt:



Das Molekulargewicht wird mit 1422 (Craig, 1952) und 1411 (Walter et al., 1965) angegeben.

Bacitracin F ist Bac.A minus 2H-Atome.

Das reine Bacitracin ist ein weißes, amorphes, hygroscopisches Pulver von etwas bitterem Geschmack und ohne Geruch.

Es ist leicht löslich in (lg/ml)	und fast unlöslich in
Wasser	Aceton
Methyl-u. Äthylalkohol	Chloroform
Glycerin	Äther
	Benzol

Metalle, z.B. Zink, Mangan, Nickel, Kobalt, Eisen und Aluminium fällen Bacitracin aus seiner wäßrigen Lösung aus, ohne seine Wirksamkeit zu beeinflussen (ausgenommen Kupfer).

Der selbe Vorgang wird durch den Farbstoff "Pollar Yellow 5 G" unter bestimmten Umständen ausgelöst.

Bacitracin wird durch H_2O_2 und andere Oxydationsmittel inaktiviert.

Unbeständig ist es auch in Gegenwart von Basen, starken Säuren und Formaldehyd.

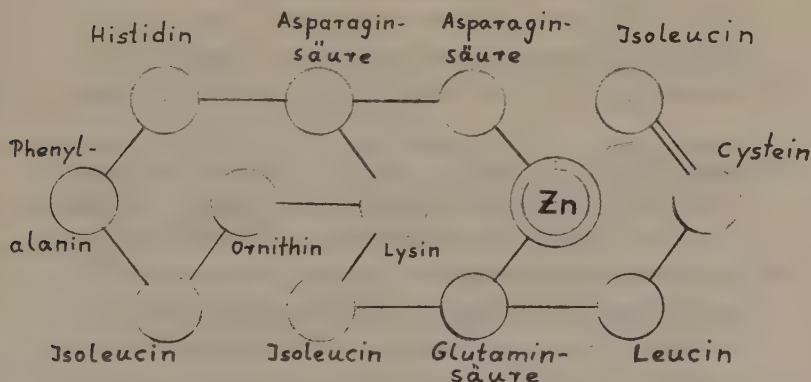
Nach quantitativen Analysen sind folgende Aminosäuren am Aufbau des Bacitracins A beteiligt:

- L-Leucin
- L-Isoleucin (in einigen Frakt., z.B. in Bac. B durch Valin ersetzt).
- L-Lysin
- L-Histidin
- L-Cystein
- L-Asparaginsäure
- D-Asparaginsäure
- D-Ornithin (Amid)
- D-Phenylalanin
- D-Glutaminsäure (Craig et al., 1952,
Lockhart et al., 1954)

Eine besondere Stabilität des Bacitracins wird durch

die Verbindung mit Zink erreicht. (Ausfällung des Bacitracins aus einer reinen Lösung mit Zinkchlorid).

Zink-Bacitracin hat die schematische Formel:



Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des reinen Zn-Bacitracins sind folgende:

Feuchtigkeitsgehalt: < 5% Wasser

Zink-Gehalt: 4 - 8%

pH einer gesättigten Lösung: 6 - 7,5

Löslichkeit in Wasser bei 25° C: nicht > 0,5%

Stabilität in Hitze bei 105° C, während 8 Std.: Aktivitätsverlust: ≤ 15 %

Stabilität bei Umgebungstemperatur: 2 Jahre

Farbe: crème

Partikelgröße: Sieb mit "100 mesh": nicht > 0,5% Rückstand (Nussbaumer, 1965; Newton et al., 1952; Newton et al. 1953; Craig, 1952; Lockhart et al., 1954; Patent Office of the U.S., 1961).

Zink-Bacitracin enthält etwa 9% N, 40% Mineralstoffe,

12 - 20% Zink und maximal 10 % flüchtige Stoffe (Trocknung im Vakuum bei 70° C bis zur Gewichtskonstanz).

Es enthält weder Fett noch Kohlehydrate oder Cellulose.

A 3.) Der Reinheitsgrad des nutritiv verwendeten Zink-Bacitracins ist vom Herstellungsverfahren abhängig:

Das Zn-Bac. wird entweder aus der rohen Gärungsflüssigkeit ausgefällt, konzentriert und getrocknet oder aus der filtrierten Gärungsflüssigkeit extrahiert und dann erst aus der gereinigten Extraktlösung ausgefällt und getrocknet.

Beim ersten Verfahren sind im Konzentrat 3 - 4,2 Millionen IE Bac./kg enthalten (Definition des frz. Codex), d.h. 8 - 8,5 % Reinsubstanz.

Das Konzentrat des 2. Verfahrens enthält 25 - 30 Millionen IE Bac./kg, ist also 7 - 8 mal reiner. Diese Qualität entspricht den Anforderungen der Schweizer Pharmakopöe bezüglich des Verhältnisses zwischen Bac. A und F, und wird in Frankreich angewendet.

Die genaue Zusammensetzung des Restes des beim 1. Verfahren erhaltenen Konzentrates ist noch nicht bekannt, ebensowenig wie eventuelle Nebenwirkungen, die von diesem ausgehen können.

Natürlich sind auch Inhaltsstoffe der Kulturflüssigkeit mit enthalten.

Die verschiedenen Antibiotika-Fractionen haben folgende Verteilung im reinen Bacitracin:

A-Komplex zu 65 %
 B-Komplex zu 18 %
 F-Komplex zu 11 %
 unbekannter Rest zu 6 %.

Nach Gross (1955) ist die Stabilität des Handelsproduktes bei verschiedenen Lagerungstemperaturen, unabhängig von der Konzentration, kaum unterschiedlich voneinander.

Merkenschlager (1962) und auch die Commercial Solvents Corporation weisen auf die gute Stabilität in Mineralstoff- und Proteinkonzentraten hin:

Nach 4-monatiger Lagerung war der Aktivitätsverlust in einem Mineralsalzkonzentrat 1,2 % und in einem Proteinkonzentrat 2,2 %.

Nach 2-jähriger Lagerung verlor das Bacitracin 8,4 % seiner Aktivität.

Für die Stabilität des Zn-Bacitracins in Futtermitteln wird von der Firma angegeben, daß sie außer von den spezifischen Eigenschaften der Grundstoffe (Mineralsalze, Protein- und Fettstoffe etc.) auch von Temperatur, Feuchtigkeit und Korngröße abhängig ist. Weitere Angaben fehlen.

Der quantitative Nachweis des Bacitracins geschieht mit mikrobiologischen Methoden (Codex francais, 1965 ; Grove et Randall, keine Jahreszahl).

Als Teststamm wird dazu *Micrococcus flavus* verwendet.

Die Aktivität des Bacitracins wird in IE ausgedrückt, d.h., sie wird im Vergleich zu einem internationalen Standardpräparat bestimmt:

Der 1. internationale Standard von 1953:

1 mg = 55 IE (Aktivität)

(1 IE war die in 0,0182 mg des internationalen Standards vorhandene Aktivität.)

Der 2. internationale Standard wurde 1963 festgelegt: (unter Mitarbeit der WHO)

1 mg = 74 IE (Aktivität)

1 IE = 0,01351 mg des 2. Standards
(Lightbown et al., 1965)

Die Nachweismethoden für das im Futter enthaltene Zink-Bacitracin sind nicht angegeben.

Für die Bestimmung des Bacitracins in Milch und Blutserum, sowie in Harn und Faeces wird verwiesen auf Grove et al. (s.o.), bezüglich des Bacitracins in Tiergewebe auch auf Craig (1957). Beim Nachweis im Gewebe liegt die Empfindlichkeitsgrenze zwischen 0,01 - 0,06 IE/g Gewebe.

Von der Commercial Solvents Corporation (ohne Datum) wurde die Bestimmung des Bacitracins in Eiern beschrieben, mit der Empfindlichkeitsgrenze von 0,01 bis 0,06 IE / g.

- A 5.) a Das bakterielle Wirkungsspektrum umfaßt vorwiegend grampositive Keime (s. Tabelle 189)

u. 190

BACITRACIN

57

Tab. 189

Organisms	Sensitive to bacitracin (in units)	Resistant to bacitracin (in units)
Aerobic bacteria:		
β haemolytic streptococci:		
Groups A, B, C, F, G	0.025-0.005	
Group D	3-0.008	
Nonhaemolytic streptococci	3-0.025	
Pneumococci	0.1-0.002	
Staphylococci (coagulase-positive)	5-0.05	
Other micrococci:	5-0.008	
<i>C. xerosis</i>	0.005-0.003	
<i>C. diphtheriae</i>	0.015-0.004	
<i>N. meningitidis</i>	0.01	
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.006	
<i>B. anthracis</i>	0.5-12.5	
<i>B. subtilis</i> group		50
<i>E. coli</i>		50
<i>A. aerogenes</i>		50
<i>A. cloacae</i>		50
<i>Proteus</i>		50
<i>Ps. aeruginosa</i>		50
<i>B. alkaligenes</i>		50
<i>S. typhosa</i>		50
<i>Sh. alcalescens</i>		50
<i>Flavobacterium</i> (New Orleans strain)	0.0025	
<i>H. influenzae</i> Type B	0.63	
Anaerobic bacteria:		
<i>Cl. welchii</i>	0.025-0.002	
<i>Cl. septicum</i>	0.01-0.002	
<i>Cl. sordellii</i>	0.01-0.005	
<i>Cl. novyi</i>	0.01	
<i>Cl. tetani</i>	0.01-0.006	
<i>Cl. histolyticum</i>	0.025-0.004	
Haemolytic streptococci	0.01-0.001	
Nonhaemolytic streptococci	0.1-0.005	
Micrococci	0.5-0.005	
Diphtheroids	0.003	
<i>Actinomyces israeli</i>	0.075-0.005	
<i>T. pallidum</i> (Reiter strain)	0.004	
Fungi:		
<i>Monilia albicans</i>		50
<i>Cryptococcus hominis</i>		50
<i>Nocardia asteroides</i>		50

—Antibacterial spectrum of bacitracin.

Tab. 190

448

Minimum Inhibition Concentration

No.	Organism	Minimum Inhibition Concentration					Penicillin + Strep. + Streptomycin + Sol. Sol.	
		Penicillin G u/ml	Streptomycin µg/ml	Bacitracin u/ml	Polymyxin µg/ml		(2:1) µg/ml	(5:1:2) µg/ml
10 11	Diplococcus pneumoniae	0.025	5.0	0.010	✓			
10 11	Gaffkya tetragena	5.0	0.5	0.010				
10 11	Neisseria catarrhalis	20.0	0.2	5.0	✓		3.0	5.0
10 21	Neisseria gonorrhoeae	0.01						
10 31	Neisseria intracellularis	0.2	1.0	0.2				
10 11	Micrococcus roseus	0.01	0.01	0.005	✓			
10 31	Micrococcus rubens	0.005	1.0	0.001				
10 21	Micrococcus flavus	0.5	1.0	0.005				
10 11	Sarcina aurantiaea	0.005						
10 21	Sarcina flava	0.20	1.0	0.025				
10 21	Sarcina lutea	0.5	0.2	0.005	✓			
10 11	Staphylococcus albus	0.2	1.0	0.2	77.0			
10 21	Staphylococcus aureus	0.2	5.0	0.5	77.0		0.1	0.5
10 22	Staphylococcus aureus	0.2	5.0	0.2				
10 23	Staphylococcus aureus							
10 31	Staphylococcus citreus	0.025		0.01	✓			
10 11	Streptococcus faecalis	100	200	0.5				
10 12	Streptococcus faecalis	5.0	200	1.0	✓			
10 22	Streptococcus hemolyticus (D)	10.0	>200	0.5	✓		15.0	>250
10 31	Streptococcus mastitidis	1.0		1.0				
10 12	Streptococcus uberis	0.03		0.01				
10 52	Streptococcus agalactiae	0.07		0.01				
10 53	Streptococcus agalactiae	0.05		0.7				
10 61	Streptococcus dysgalactiae	>10.0		5.0				
10 62	Streptococcus dysgalactiae							
10 71	Streptococcus erysipellatus	0.005		0.005				
10 11	Aerobacter aerogenes	500	5.0	7100				
10 21	Aerobacter cloacae	>100.0	5.0	>10.0				
10 11	Alkaligenes fecalis	5.0	1.0	5.0	0.5			
10 11	Brucella abortus	>20.0	1.0	500			3.0	3.0
10 31	Brucella suis	5.0	1.0	>100				
10 41	Brucella bronchiseptica				1.0			
20 11	Eberthella typhosa	15.0	10.0	400.0	3.0		3.0	5.0
20 12	Eberthella typhosa	(5.9)	10.0	400.0	3.0			
25 11	Escherichia coli	70.0	5.0	>400.0	3.0		7.0	10.0
25 12	Escherichia coli	15.0	15.0	400.0	5.0			
25 13	Escherichia coli	100.0	5.0	>400.0	5.0			
25 14	Escherichia coli	50.0	15.0	>400.0	5.0			
25 21	Escherichia communior	70.0	5.0	>10.0				
30 11	Flavobacterium odoratum	50	10.0	0.01				
40 11	Klebsiella ozaenae	>400.0	0.01	>400.0	>10.0			
40 21	Klebsiella pneumoniae	>100.0	0.5	>400.0	3.0		15.0	>25.0

Tab. 190 (Forts.)

449

Minimum Inhibition Concentration

Organism	Penicillin G u/ml (No)	Streptomycin μg/ml.	Bacitracin u/ml.	Polymyxin μg/ml.	Penicillin + Strep. + Pen. Streptomycin + Sod. Sulpha (1:2) μg/ml. (5:1:2) μg/ml.
31 Pasteurella pseudotuberculosis	50	0.01	10.0	1.0	
31 Proteus morganii	>100.0	0.5	>100.0	>20.0	
31 Proteus vulgaris	>100.0	20.0	>100.0	32.0	
31 Pseudomonas aeruginosa	>100.0	5.0	>100.0	32.0	15.0 >25.0
31 Pseudomonas aeruginosa					
31 Pseudomonas aeruginosa					
31 Pseudomonas fluorescens	>100.0	10.0	>100.0		
31 Salmonella enteritidis	20.0	>20.0	100.0	3.0	
31 Salmonella pullorum	50	15.0	>10.0	3.0	
31 Salmonella schottmuelleri	20.0	>20.0	>100.0	10.0	25.0 >25.0
31 Salmonella supesterifer	30.0	>20.0	>10.0	2.0	
31 Serratia marcescens	>100.0	10.0	>100.0		
31 Shigella dysenteriae	30.0	5.0	100.0	3.0	
31 Shigella paradysenteriae	50.0	5.0	100.0	1.0	
31 Listerella monocytogenes					
31 Hemophilus pertussis					
31 Erysipelothrix rhusiopathiae					
31 Bacillus anthracis	30.0	5.0	10.0	>20.0	
31 Bacillus anthracis	1.0	5.0	10.0		
31 Bacillus anthracis	1.0	5.0	10.0		
31 Bacillus mycoides	>100.0	10.0	20.0		
31 Bacillus subtilis	15.0	5.0	15.0		10 3.0
31 Bacillus subtilis	0.025	10.0	30.0		
31 Bacillus subtilis	50.0	10.0	15.0		
31 Bacillus subtilis	15.0	>20.0	20.0	>10.0	
31 Bacillus subtilis	15.0	1.0	20.0		
31 Bacillus megatherium	15.0	5.0	0.01		
31 Bacillus megatherium					
31 Corynebacterium diphtheriae	0.010		0.010		
31 Vibrio comma	0.2		100.0		
31 Vibrio proteus					
31 Bodenheimer's bacillus	>20.0				
31 Bacillus circulans		0.5	0.5		
31 Chromobacterium violaceum	>20.0		>10.0		
31 Pasteurella avicida	1.0	0.025	10.0		
31 Pasteurella cuniculicola	1.0				
31 Streptococcus viridans	1.2		3.0		
31 Streptococcus viridans	0.9		0.5		
31 Streptococcus viridans	1.2		0.5		
31 Streptococcus viridans	1.2		0.7		
31 Streptococcus viridans	1.7		0.5		

Nach Bachmann (1949) besitzt die Kombination von Bacitracin und Penicillin in vitro eine synergistische Aktivität gegen 18 Stämme hämolysierender Streptokokken (α u. β).

Eagle et al. (1948) stellten die synergistische Aktivität der oben genannten Kombination gegenüber Kaninchen-Syphilis (*Treponema cuniculi*) fest.

Volini et al. (1951) sowie auch Wallach et al. (1951) wandten folgende Kombination mit klinischem Erfolg an: (Wallach et al. bei subakuter Endokarditis): 1280 (+ 310) IE Bacitracin/kg kombiniert mit 1 mg Penicillin/kg. - Bei Anwendung einer reinen Bacitracindosis hätte diese 9200 (+ 2200) IE/kg betragen müssen, um gleichen heilenden Erfolg zu erzielen.

Eine synergistische Wirkung wird auch für das Bacitracin und Streptomycin oder Neomycin, und manchmal auch Kokken. für Chloramphenicol und Tetracycline behauptet bezüglich Jawetz (1956) hat dagegen zeitweise eine antagonistische Wirkung bei einer Kombination von Bacitracin mit Tetracyclinen bezüglich Kokken beobachtet.

Chabbert et al. (1951) haben die synergistische Wirkung einer Bacitracin-Erythromycin-Kombination gegenüber einem polyresistenten Staphylokokkenstamm beschrieben, jedoch nur in vitro.

Ein echter Synergismus darf nicht mit der bloßen addierenden Wirkung einer Antibiotika-Mischung verwechselt werden. Da Bacitracin gegen gram-positive Bakterien wirkt und z.B. Chloramphenicol auch gegen gram-negative, so kann in einer Mischung dieser beiden Antibiotika jedes für sich, unabhängig voneinander, seine Wirkung tun. (Jawetz, 1956).

Zink-Bacitracin in nutrifer Dosierung zeigt keine Aktivität gegen parasitäre Protozoen wie z.B.:

Histomonas meleagridis

Trichomonas gallinarum und

Coccidien.

Gezon et al. (zitiert bei Jawetz, 1956) konnte durch 40-malige Übertragung in Kultur-Medien, welche zunehmende Bacitracinmengen enthielten, haemolysierende, gegen Bacitracin resistente Streptokokkenstämme erhalten.

Diese resistenten Bakterien haben jedoch nach Übertragung in ein antibiotika-freies Kultur-Medium oder nach Inokulation normaler Mäuse sehr schnell ihre ursprüngliche Empfindlichkeit gegen Bacitracin wiedererlangt; (Bedel, o.J. ; Goodman et al., 1965 ; Eggers, 1951).

Es bildete sich keine Kreuzresistenz gegenüber Penicillin aus, Penicillin-resistente Bakterienstämme hingegen weisen eine größere Empfindlichkeit gegen Bacitracin als sensible auf. (Goodman et al. (1965).

Nach Versuchen von Gordon (1952), zitiert in Miller et al. (1948), hatten 10 ppm Zink-Bacitracin als Zusatz zu Geflügelfutter, welches mit *Salmonella typhimurium* infiziert worden war, keine Erhöhung der Resisten dieser Bakterien gegen Chlortetracyclin oder Furazolidon zur Folge.

Nach unveröffentlichten Institutsarbeiten, Institut für Krankheiten des Haus- und Wildgeflügels^{)*}, werden nach nutritiver Bacitracingabe an Broiler die Lactobacillen^{)*} München

im Intestinaltrakt innerhalb von drei Wochen resistent gegen mehr als 10 mcg/ml. Gleichzeitig werden die Heterofermenter auf Kosten der Homofermenter selektiert (mündlich nach Gerlach).

- A 5.) b Wenn es richtig ist, daß Zink-Bacitracin vom Verdauungstrakt fast nicht resorbiert wird, so darf die Substanz auch nicht in der Blutbahn und den Körperorganen nachzuweisen sein. Scudi et al., (1947) konnten innerhalb 24 Std. nach oraler Applikation von 3 000 und 6 000 E Bac./kg Körpergewicht an Hunde kein Bacitracin im Blut feststellen. (Nachweisbarkeitsgrenze im Serum: 0,01 E/ml Serum).

Nach allerdings extrem hoher Dosierung (oral) (5 000 - 25 000 IE/kg) konnten Payne et al., (1951) Blutserumspiegel (max. 0,5 IE/ml Serum) beim Hund nachweisen. Es bedeutet, daß bei oraler Gabe Spuren resorbiert werden, die nur bei sehr hohen Dosen überhaupt nachweisbar sind.

Longacre et al. (1951) machten folgende Beobachtungen über Resorption von peroral appliziertem Bacitracin bei Mensch und Hund:

1. Sechs Personen (gesunder Magen-Darm Trakt) drei Gruppen à 2 Personen, erhielten 3 Tage lang 3 mal täglich folgende orale Dosen:

- I. 20 000 IE (= 60 000 IE täglich)
- II. 40 000 IE (= 120 000 IE täglich)
- III. 60 000 IE (= 180 000 IE täglich)

Blutprobenentnahme etwa 1 Std. nach der Morgendosis.

In keinem Fall war ein Blutspiegel an Bacitracin nachweisbar. Jedoch war bei allen 6 Personen im Urin Bacitracin nachweisbar, (zwischen 0,125 - 1,0 E/ml Urin).

Hidy (1968) verabreichte Schweinen (3 Tiere) 3 Tage lang 225 ppm Zink-Bacitracin-¹⁴C. 24 Std. nach letzter Gabe wurde wiedergefunden: (- = neg.)

Harn: 1,5 - 2,1 %
 Faeces: 50,1 - 55,4 %
 CO₂: -
 Gewebe: Plasma 1,5 - 2,2 %
 Darminhalt: 31,4 - 40,6 %
 Muskel: -
 Niere: -
 Leber: -
 Fett: -
 Gehirn: -
 Haut: -
 CO₂ in Expirationsluft: -

Nachdem die Angaben über ^{das} wiedergefundene Bacitracin zwischen 90.1 % und 102.0 % schwanken, kann angenommen werden, daß für die Differenz mindestens teilweise die Fehlerbreite der Methode verantwortlich ist.

2. Zwölf Personen, 3 Gruppen à 4 Personen, erhielten 7 Tage lang in 4 Intervallen orale Bacitracindosen:

Gesamt-Tagesdosis:

- I. 120 000 E
- II. 180 000 E
- III. 240 000 E

Die Blutspiegel wurden bestimmt von Blutproben 60 und 90 Minuten nach der Morgendosis in den letzten 4 oder 5 Tagen der Beobachtung.

In Gruppe I wurden Blutspiegel in 2 Fällen, in Gruppe III in einem Fall nachgewiesen. Die Blutspiegel

(0,007 E/ml Serum und 0,3 E/ml Serum) waren dosis-unabhängig.

Bei allen 12 Personen wurden Urin-Spiegel festgestellt (0,25 - 1,5 - 2,0 E/ml Urin).

3. Eine Person erhielt peroral 240 000 E Bacitracin als einzige Dosis an einem Tag. In den 1/2, 1, 1 1/2, 2 und 3 Std. später entnommenen Blutproben war kein Bacitracin nachweisbar. Eine Urinprobe enthielt 0,5 E/ml Urin.

Der Autor schließt daraus, daß eine geringe Resorption aus dem Darmtrakt stattgefunden haben muß.

Tierversuche sollten die Frage klären, ob nach oralen Bacitracinalgaben signifikante Blutspiegel im Pfortadersystem nachweisbar sind:

Tab. 191

Tierart (Tierzahl)	Applik.	Dosis	Wirkung
Hunde (4)	peroral 1 x	4 000 - 5 0000 E/kg KG	) ⁺
Hunde (3)	peroral 4 x in 6 Std. -Intervallen 2 1/2 Std. vor Operation eine 5. Dosis	4 0000 E	negative Blutspiegel
Hunde (2)	peroral 1 x	20 000 E/kg KG	3 Std. post applikation. Blutentnahme) ⁺⁺
Hunde (3)	peroral 1 x	20 000 E/kg KG	2 Std. post appl. Blut- entnahme) ⁺⁺⁺

-)⁺ 2 Hunde starben noch vor der Blutentnahme.
 1 Hund wies einen Pfortaderblutspiegel von
 0,016 E Bacitracin / ml Blut auf.
 Beim 4. Hund konnte kein Bacitracin im Pfort-
 aderblut festgestellt werden.
-)⁺⁺ 1.Hund: 0,25 E Bacitracin / ml Blut
 2.Hund: Die sofortige Blutentnahme nach einge-
 tretenem Tod war negativ.
-)⁺⁺⁺ Bei allen 3 Hunden : 0,5 E Bacitracin / ml Pfort-
 aderblut.
 (20 000 E/kg KG würden bei einem Menschen mit
 60 kg KG 1 200 000 E ausmachen, jedoch hat
 der Mensch bisher als höchste Dosis nur 240 000 E
 Bacitracin peroral erhalten.)

Diese Versuchsergebnisse bestätigen Payne et al.(1951),
 die nur bei extrem hohen Dosen Blutspiegel fanden.

(vergl. S.452)

Verglichen mit den Hunderversuchen von Scudi et al.,
 (1947), wo nach parenteraler Applikation Serumspiegel
 bis maximal 21 IE Bacitracin / ml Serum erreicht wer-
 den können, sind die im Pfortaderblut gemessenen
 Serumspiegel nach oraler Applikation niedrig.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß die orale Dosie-
 rung von Longacre et al.(1951) - bis 20 000 IE/kg KG
 - wesentlich über den parenteralen Dosierungen von
 Scudi et al.(1947) - 1 000 bis 3 000 IE/kg - lag.

Scudi et al.(1947) konnten bei Versuchen mit Hunden
 zeigen, daß oral gegebenes Bacitracin (6 000 und
 3 000 E/kg KG) nicht im Harn ausgeschieden wird.

Baldwin (1967) jedoch stellte bei Harnanalysen fest, daß < 5% der applizierten oralen Dosis (1 500 E/kg) mit dem Harn ausgeschieden wird. Bezüglich der restlichen 95 % wurden Versuche mit radioaktivem Bacitracin durchgeführt. (Baldwin, 1967):

Ratten erhielten per os Zink-Bacitracin-¹⁴C:

Bacitracin und seine mikrobiologisch inaktiven Abbauprodukte verbleiben im wesentlichen innerhalb des Verdauungstraktes und werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die Ausscheidung erfolgt schnell; 24 Std. nach der letzten oralen Dosis sind 90% oder mehr der Aktivität eliminiert.

Ratten		
1.	2.	3.
94,03	93.16	88,8 % in Faeces
2,70	2.71	1.20 % im Gewebe (Darm)
-	-	10.86 % im Harn
96.73	95.87	100.86

24 Std. nach dem Absetzen des Bacitracins wurde keine signifikante Radioaktivität in Plasma, Muskel, Niere, Leber, Gehirn, Fett und Haut gefunden.

95 - 100 % der verabreichten radioaktiven Dosis an drei Ratten wurden während der 4-tägigen Beobachtungszeit eliminiert.

Scudi et al. (1947) untersuchten auch den Blutspiegel nach i.v. Applikation (3 000 IE/kg). Noch nach 20 Std. war Bacitracin im Serum nachweisbar (ca. 0,5 - 3 IE/ml Serum). Außer leichten rever-

siblen Wirkungen auf das ZNS, nach Meinung der Autoren hervorgerufen durch zu hastige i.v. Injektion, waren keine Effekte zu erkennen. Nach einmaligen parenteral applizierten hohen Dosen (s. Tab. 192) waren im Harn noch nach über 7 Std. beträchtliche Bacitracin-Konzentrationen vorhanden:

Applikat.-Art	Bacitracin Dosis (IE/kg)	Harn-Spiegel nach 7 Std. (IE/ml)
s.c.	6 000	35
i.m.	1 000	18
i.m.	3 000	92
i.v.	1 000	56
i.v.	3 000	72

Tab. 192

Bei Untersuchungen der Commercial Solvents Corporation (Firth 1967; Michel, 1967) hinsichtlich des Bacitracinnachweises in tierischen Geweben ließen sich nach Zufütterung keine Bacitracinrückstände nachweisen:

Tierart: Küken (Firth, 1967) Tab. 193

Applikations- zeit u.-art	Dosis (ppm)	Wirkung
8 Wochen	500	Muskel, Haut, Fett, Niere,
oral	750	Herz und Leber: Alle evtl.
	1000	vorhandenen Rückstände lagen unter der Nachweisgrenze.

Tierart: Schweine (Mitchel, 1967)

106 Tage	500	Muskel, Fett, Niere, Leber:
oral		Es waren keine Rückstände nachweisbar.

Tab. 193 (Forts.)

Tierart: Kälber (Jepsen, 1967)

Applikations- art u. -zeit	Dosis (ppm)	Rückstände
oral keine Zeit- angabe	15	Niere, Leber, Muskel waren ohne nachweisbare Rückstände

Tierart: Legehennen (Marten, 1967)

oral keine Zeit- angabe	5 10 200 500	Keine Zn-Bacitracin-Spuren im Muskelfleisch nachweisbar (Nachweisgrenze: 0,38 mcg/g); keine weiteren Untersuchungen angegeben.
-------------------------------	-----------------------	--

Tierart: Legehennen (Marten, 1968)

oral keine Zeit- angabe	5 10	Keine Rückstände in den Eiern nachweisbar (Nachweisgrenze von 0,1 E/g Ei)
14 Tage vor dem Schlachten, täglich	1000	Leber, Muskel, Magen und Eier waren frei von nachweisbaren Rückständen

Tierart: Legehennen (Craig, 1958)

oral keine Zeit- angabe	100 1000	keine nachweisbaren Rückstände in den Eiern.
-------------------------------	-------------	--

Von der F.D.A. (1967) werden zusammenfassend folgende Angaben gemacht: Tab. 194

Tierart	Applikations- zeit	Dosis (ppm)	Rückstandsuntersuchungen in Geweben
Broiler	9 Wochen	1000	negativ
Legehennen	6 Wochen	750	

Tab. 194 (Forts.)

Tierart	Applikations- zeit	Dosis (ppm)	Rückstandsuntersuchun- gen in den Geweben
Mastputen	2 Wochen	200	negativ
Schweine	18 Wochen	1200	
Jungrinder	2 Wochen	1000	

A 5.) c Keine Angaben vorliegend

- A 5.)d Die akute Toxizität ist stark abhängig von der Applikationsart des Bacitracins.

Die orale Verabreichung bewirkt nur geringe toxische Effekte. Aus den Versuchen von Payne et al. (1951) und Boissier et al. (1961) gehen folgende Zahlen hervor:

Tab. 195

Tierart	LD ₅₀ nach ≙ Applikation			
	oral	i.v.	i.p.	s.c.
Maus	510 000 IE/kg) ⁺ 3,375 g/kg) ⁺⁺	356mg/kg) ⁺⁺	219mg/kg) ⁺⁺	538mg/kg) ⁺⁺
Kanin- chen	200 000 IE/kg) ⁺			
LD ₀ nach ≙ Applikation				
Maus	125 000 IE/kg) ⁺			
Kanin- chen	50 000 IE/kg) ⁺			
Hund	>400 000 IE/kg) ⁺			

)⁺ Payne et al. (1951)

)⁺⁺ Boissier et al. (1961)

Die Toxizität des injizierten Bacitracins war abhängig von den verwendeten unterschiedlichen Mäusetypen und der Reinheit der verwendeten Präparationen.

Meleney et al. (1953) betont die ursächliche Rolle der Polypeptid-Natur des Bacitracins im Zusammenhang mit der speziellen Nierengiftigkeit des Wirkstoffes; (Tod durch Nephrose, siehe auch Scudi et al. (1947), S. 461).

Scudi et al. (1947) verweisen auf Unterschiede bezüglich der Toxizität zwischen Mäusen und Ratten. Nach ihren Angabezeiten ist die LD_{50} bei Mäusen nach s.c. Applikation 4 - 7 mal so groß wie bei Ratten nach i.p. Gabe.

Nach oraler Verabfolgung von sehr hohen Dosen (bis zu 3,75 g/kg) an Mäuse wurden degenerative Veränderungen am gesamten Nierentubulusapparat gesehen, die bis zur vollständigen Nekrose ausgebildet sein konnten. Bei Ratten hingegen waren die Nierenschädigungen bei gleicher Dosis deutlich geringer. Die höhere Empfindlichkeit der Ratte bezieht sich also nur auf parenterale Applikationsweisen.

Eine orale Applikation an Erwachsene von täglich 240 000 IE (entsprechend ca. 100 mg/kg) führte zu keiner erkennbaren Wirkung (Jawetz, 1956).

Nach i.m. Injektion von täglichen Dosen von 20 000 bis 60 000 IE alle 6 Stunden zeigen manche Patienten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, welche sich in Schmerz, Rötung und Petechien äußern. Auch Übelkeit und Albuminurie treten auf, (letztere ist gewöhnlich vorübergehend). Nach Walter et al. (1965) ist Bacitracin bei Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert. Andere Reaktionen verschwinden nach dem Absetzen der Therapie (Jawetz, 1956; Zintel et al., 1949).

Tab. 196

Subakute Toxizität

Tierart	Applikation	Dosis	Wirkung
Mäuse	oral 30 Tage	125 000 E/kg	x)

- x) Keine toxischen Erscheinungen feststellbar, auch nicht bei der histologischen Untersuchung von Nieren, Leber und Milz. (Payne et al., 1951)

Tierart	Applikation	Dosis	Wirkung
Hunde (3 Gr.)	oral 30 Tage	5 000 E/kg	x)
		10 000 E/kg	x)
		25 000 E/kg	x)

- x) Es waren keine toxischen Wirkungen feststellbar;
Keine Hinweise auf Kumulation (Payne et al., 1951).

Tierart	Applikation	Dosis	Wirkung
Hunde	oral	1900 IE	x)
	3 Monate	9500 IE	x)

- x) Es wurden keine Vergiftungssymptome während der drei Monate festgestellt.
Der Obduktionsbefund der Gruppe mit 50 ppm war o.B..
Bei der Gruppe mit 250 ppm waren die Nieren etwas blasser und evtl. etwas geschwollen.
(Radowski et al., 1954).

Langzeitversuch mit Ratten (Wistar RF 1 / Hann.) (Kaemmerer, 1969)

Tierzahl/ Gruppe u. Geschl.	Einsatz- gewicht (g)	Fütterung	Haltung	Applikations- art u. -zeit	Dosis (ppm)	Versuchsergebnis
30 ♂	57,9	gemahlenes "Ssniff R- Ratten-Stan- dardfutter (20 % Eiweiß -Konzentrat, 54 % Getreid- deschrote)	Einzel- haltung, wöchent- liches Um- setzen in frisch des- infizierte Käfige	oral 1 Jahr	20	Keine Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet; sporadische Todesfälle bei 4 ♂ und 3 ♀ ; Hautveränderungen bei einigen ♂ Ratten der Test- u.Kontroll- tiere; " Gewichtsentwicklung und Futter- verwertung stimmen in Kontroll- und Ver- suchsgruppen statistisch überein. Das Gleiche gilt für die Organgewichte (Le- ber, Nieren, Nebennieren, Milz, Herz) u. ihre Relation zum Körpergewicht. Im Diffe- rentialblutbild bestehen weder nach 1/2 Jahr noch nach 1 Jahr pathologische Ab-
30 ♀	± 0,6					
30 ♂					1000	
30 ♀					- (K)	
30 ♂						
30 ♀						

Leberfunktionsteste und Harnbefunde wiesen ebenfalls keine Unterschiede zwischen Versuchs- u. Kontrollgruppen auf. Sektion o.B.; Rückstände von Zn-Bacitracin konnten in der Leber nicht nachgewiesen werden, (Nachweisgrenze <0,008 IE/g Leber)

Kaemmerer (1969) schloß an diesen Versuch mit den übriggebliebenen Tieren einen Generationsversuch an. Er kombinierte die Paarungen wie folgt:

Tiere des Hauptversuches = ♂ und ♀
 Tiere der Kontrolle = ♂ und ♀

Versuch (A) ♂ x ♀

(B) ♂ x ♀

(C) ♂ x ♀

(D) ♂ x ♀ = virginelle jugendliche Ratten, nicht
 aus dem Hauptversuch stammend.

Fütterung: wie im Hauptversuch, nur ohne Zn-Bacitracin-Zusatz.

Haltung: Die ♀ (♀) Tiere wurden stets zu den ♂ (♂) Tieren in den Käfig gesetzt; die Paarungszeit wurde auf 20 Tage begrenzt.

Folgende Parameter wurden herangezogen:

1. Zahl der steril gebliebenen Tiere
2. Zahl der Jungen
3. Durchschnittsgewicht der Jungen
4. Zahl der Totgeburten
5. Zeitraum bis zur Befruchtung

Eine statistische Berechnung konnte wegen der geringen Tierzahl (keine genauen Angaben) und der altersbedingten Verringerung der Fruchtbarkeit nicht vorgenommen werden.

Ergebnisse: Bei allen Gruppen war ein altersbedingter Rückgang der Fertilität zu verzeichnen. Die Paarung mit jugendlichen weiblichen Ratten verbesserte die Fruchtbarkeitsrate der Böcke.

"Die Zeit bis zur Befruchtung differiert nur unerheblich; bei der Zahl der Jungen pro Tier bzw. pro tragendes Muttertier liegen keine Abweichungen vor. Die Gewichte der Jungen bleiben in allen Gruppen in der gleichen Größenordnung; aus der Zahl der Totgeburten ergibt sich kein Anhalt für einen schädlichen Einfluß. Es besteht keine negative Wirkung von Zn-Bacitracin auf die Fertilität."

(Kaemmerer, 1969)

Es wurden folgende Schlüsse gezogen:

Seit der Entdeckung des Bacitracins im Jahre 1943 konnten weder in Experimenten noch bei der therapeutischen Anwendung in der Humanmedizin cancerogene Wirkungen beobachtet werden.

Da Bacitracin bei oraler Anwendung kaum resorbiert wird, ist auch keine teratogene Wirkung bei entsprechender Anwendung zu erwarten.

Allergene Reaktionen sind nach den Erfahrungen von Miller et al. (1948), Derzavis et al. (1949), welche Hautteste an Menschen durchführten, und nach Eggers (1951), der Bacitracin-Lösung auf das Auge auftrug, seltene Ereignisse.

Auch Rose (1950) ist der Ansicht, daß Bacitracin nur wenig Hypersensibilitätsreaktionen hervorruft.

A. 5)e Kompatibilität : Keine Angaben vorliegend

A 5)f Grynne (1962) prüfte die Stabilität des Bacitracins in Kükenfaeces: Da der aufgefangene Kot eine Zeit lang in gefrorenem Zustand gelagert wird, andererseits im Küken jedoch noch einer Temperatur von ca. 41°C ausgesetzt ist, wurde die Stabilität des Bacitracins bei diesen extremen Temperaturen geprüft. Dabei stellten sich folgende Werte heraus:

Bac.-Zusatz zum Kot: 1 000 mg Zink-Bac./kg Kot
Lagerung im Kühlschrank 24 Std. lang

Bacitracin-Verlust: 39 %

Lagerung bei 37°C , 24 Std. lang

Bacitracin-Verlust: 63 %

1. Versuch (A):

20 und 200 ppm Bacitracin wurden frischem Kot von Küken

zugesezt, welche antibiotikafreies Futter erhalten hatten. In 4 Std. wurde die Mischung eingefroren. Eine Untersuchung wurde jeweils nach 24, 48 und 141 Std. Lagerung im Tiefkühlschrank vorgenommen.

2. Versuch (B):

Unterscheidung zu Versuch A: Einfrieren des Kot-Bac.-Gemisches innerhalb einer halben Stunde bei -50°C . (Analysen nach Commercial Solvents Corporation-Methode.)

3. Versuch (zu A und B):

Da Futter ca. 16 Std. lang im Körper des Kükens bleibt, wurden Zink-Bacitracin enthaltende Kotproben von je 10 g etwa 20 Std. lang bei 41°C gelagert und dann auf Zink-Bacitracin-Gehalt untersucht.

4. Versuch (C):

Um Enzyme als Ursache des Verlustes ausschalten zu können, wurden frische Kotproben von je 10 g im Autoklav sterilisiert. Diesem Kot wurde steriles Bacitracin in der Dosis von 246 ppm zugesezt. Der gleiche Zusatz erfolgte bei nicht sterilisierten Kotproben von je 10 g.

Ergebnis:

-Aktivität

"14 - 30 % Bacitracin gehen unmittelbar nach dem Mischen "verloren". Danach bleibt der Bacitracin-Gehalt mindestens 1 Woche lang konstant, evtl. länger, wenn die Mischung in einer Tiefkühltruhe gelagert wird.

Wenn mit Zink-Bacitracin vermischter Kot 24 Std. lang bei 41°C gelagert wird, gehen 80 - 90% des zugesetzten Bacitracins verloren." (Grynne, 1962).

B Fütterungsversuche mit Broilern

6 Broilerversuche sind vorgelegt. 2 dieser Versuche sind nicht auswertbar, weil es sich um keine Normal-Aufzucht zu handeln scheint, denn sowohl Kontroll- als Versuchstiere weisen nach 4 Wochen bzw. 2 Monaten nur 276 g und 295 g bzw. < 300 g KG auf. Die Futterverwertung ist in diesen beiden Versuchen nicht erwähnt. Die Tieranzahl mit 9 - 15 Tieren/Gruppe bzw. 11 - 30 Tieren/Gruppe ohne Wiederholung erscheint außerdem zu gering. Die übrigen 4 Versuche haben keine Null-Kontrollgruppen, nur Vergleichsgruppen mit anderen Antibiotika; in 2 Versuchen kann dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen errechnet werden, (nur zwischen den Geschlechtern). In den anderen beiden Arbeiten sind die Versuchsangaben lückenhaft: es fehlen Dosis, Alter, Futterart, Haltung und statistische Auswertung. Aus keinem der 6 Broilerversuche ist die Hauptwirkungszeit des Antibiotikums zu ersehen. Ein deutlich positiver Effekt auf Gewichtszunahme und Futterverwertung (soweit angegeben) im Vergleich zu Null-Kontrollen ist immer vorhanden. (siehe Tabelle 198)

Fütterungsversuch mit Puten

1 Putenversuch ist vorhanden, dessen Versuchsbedingungen und - Verlauf bis auf die fehlende Futterverwertung vollständig aufgeführt sind. Die positive Wirkung des Zink-Bacitracins bezüglich der Gewichtszunahmen wird durch statistisch signifikante Differenzen zu den Kontrolltieren unterstrichen. Die Dosierung mit 110 ppm Zink-Bacitracin liegt allerdings nicht mehr im nutritiven Bereich. (siehe Tabelle 199)

Fütterungsversuche mit Legehennen

Von den 13 Versuchen mit Legehennen sind 6 nicht statistisch abgesichert. Ein Versuch gibt keine Tierzahlen an. 6 Versuche setzen wenig Tiere ein (21 - 75 Tiere), 2 Versuche werden nur 6 Monate durchgeführt. Bei Vitamin B₁₂-Mangelfutter war der Leistungsgrad der Tiere generell niedrig; bei besonders guten, hygienischen Umweltbedingungen kamen Unterschiede zu Kontrollen nicht heraus, da diese hohe Legeleistungen zeigten.

In 1 Versuch wurden außer zu Null-Kontrollen auch 2 Rassen (HNL und Hy-Line) miteinander verglichen. Signifikant war nur ein Leistungsunterschied zwischen den beiden Rassen, nicht zwischen Kontroll- und Testgruppen. Insgesamt sind nur 3 von 13 Legehennenversuchen ohne Einschränkungen als vollständig und positiv im Ergebnis zu nennen. 2 dieser Versuche sind in Tabelle 200 aufgeführt.
u. 201

Fütterungsversuche mit Schweinen

Von den 6 Schweinefütterungsversuchen sind in Ausführung und Vollständigkeit der Angaben nur 3 auswertbar. Alle vorgelegten Ergebnisse führen zu ähnlichen Mastleistungsverbesserungen, obwohl unterschiedliche Dosen (25 - 100 - 450 ppm) verabreicht wurden. 1 dieser Versuche ist in Tabelle 202 als Beispiel angeführt.

Bei einem weiteren Versuch handelt es sich um eine Eiweißmangelfütterung ohne statistische Auswertung.

Als Wirkungsnachweis für Bacitracin eignet sich ein Versuch mit dem Kombinationspräparat "Bacipenvit" (= Bacitracin + Penicillin, 350 ppm) ebenfalls nicht.

Bei einem weiteren Fütterungsversuch mit Schweinen sind die Angaben der Versuchsbedingungen sowie des-Verlaufes unvollständig; Beobachtungszeit, Alter und Geschlecht der Tiere und statistische Auswertung fehlen, Tierzahl beträgt nur 5 x 1 / Gruppe. Ergebnisse des 2. Mastabschnittes werden wegen (nicht genannten) Störungen nicht angegeben.

Fütterungsversuche mit Kälbern

Es werden 3 Fütterungsversuche mit Kälbern vorgelegt, mit Tierzahlen von 5, 7 bzw. 8 Tieren/Gruppe. Das Alter wird in 1 Fall indirekt angegeben, Anfangsgewichte sind nicht genannt; Haltungsform und Beobachtungszeit werden nicht deutlich angegeben. Eine exakte Auswertung des Versuches ist nicht möglich.

Jedesmal handelt es sich aber um eine Kombination mit Penicillin, gleich "Baciferm" .

Tierart: Broiler (Nichols-)

Versuchsbedingungen					Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen und Allgemein- Daten
Tiermaterial	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	
6 x 12	-	1 Tag	25 u.	im Küken- starter (1. -14.Tag); im Mastallein- futter (2.- 8.Wo)	Batterie	8 Wo	<u>Keine Null-Kontrollen!</u> nur 2 andere AB-Grup- pen: 50/25 ppm CTC u. 25/5 ppm Procain- Penicillin In Batteriehaltung star- ben insgesamt 6 Tiere, in Bodenhaltung 10 Tiere in der 1. Woche.
125 x 6 125 x 6 125 x 3	♂ ♀ ♂ u. ♀	1 Tag	-"-	-"	Boden- haltung	8 Wo	

Tabelle 198

Tierart: Puten

Tiermaterial		Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen		
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirks- -zeit	Futter- verwer- tung	und Allg.- Daten
93	nicht sortiert	1 Tag	110	Maiss-Sojaböhen-	Boden-	12 Wo	6	-	-	K: 3697 g KG nach 12 Wo
92			-(K)	Mehl, 28 % Protein ab 9. Feb.-Tag 24 %	haltung			signifikante Unter- schiede zu Kontrollen (P 0,05)		Stress in letz- ten 3-4 Wo durch beengten Platz auf dem Boden.

Tabelle 199

Fütterungsversuch mit Zn-Bacitracin : Legehennen (HNL)

Versuchsbedingungen				Wirkung) *-%-Verbesserg.z.Kontr.)			Kontrolle
Tiermaterial	Dosis Futterart	Haltungsform	Beob.-zeit	Eimasse /Tier)* u.Tag	Legeleistung (%)	Futter- verw.)* bzw. Verbrauch (in Bezug auf Ei)	
Zahl/Gruppe Alt.b. u. Wiederhlg. Vers.-beginn	(ppm)						Allg.-daten
75	5 und 15	Aufzucht- mehl, Jung- hennenmehl Legehennen ab 21. -alleinmehl Leb.-Wo	53 Wo	+ 8,8%	74,1) +	160,3 g	Eimasse/ Tier/Tag 39,8 g 45,8 g, ** Legelei- stung 64,8 % 73,1 %)** Futter- verbrauch 170,9 g/Ei; 177,8 g)**
75	10 und 30	3-fache Dos.ab 46. Leb.-Wo.)**		+17,8%) + - 5,25%) **	74,6) + 68,8) **	148,2 g 174,7 g) **	
75	-	- Kontrolltiere		(statistisch signifikante Unterschiede zu Kontrollen bei) +)			

Tabelle 200

)** Werte ab 46. Lebenswoche

Fütterungsversuch mit Zn-Bacitracin : Legehennen (HNL)

Tiermaterial		Versuchsbedingungen		Wirkung) • %-Verbesserg.z.Kontr.)		Kontrolle
Zahl/Gruppe	Alt.b.	Dosis	Futterart	Beob.-zeit	Eimasse /Tier) • Lege- Futter- Heanen- leistg verw.) • gew.) • (%) (kg Fut /kgEimasse) *	
	u. Wiederhlg.	Vers.-beginn	Haltungsform			daten
270	24. Leb.-Woche	10	Misch-futter wie stall	44 Wo	0 %	Eimasse/ Tier/Tag 45,4 g
270		15	im Versuch ab 20. Leb.-Wo.		2,2 %	Legelstg. 76,2 %
270		30	zuvor (Tab. 200)		-7,05 %	Futter-verwertg. 2,91 %
270		- Kontrolle			71,2 -2,4 % ?	Tierverlust (% d. Gr.-zahl): 16,7 %
					(Statist. Auswertung ergab nur für Dosis 15 ppm eine hochsignifikante Sicherung der Differenzen zu Kontrollen.)	21,5 %
						17,4 %
						25,9 % (Kont.)

Tabelle 201

) 1 kg Futter / kg Eimasse

Tierart: Schwein (Deutsches Edelschwein)

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung
4	♂	13 Wo	25	handelsübl.	-	90 Tage	12,3	-	11,8
4	♀	26,9 kg	25	Fertigfutter- mischung					
4	♂	13 Wo	-(K)						
4	♀	28,0 kg	-(K)						
Vorversuchsperiode von 35 Tagen ohne Bacitracin-Zusatz; KG-Zunahme nach 90 Tagen: 57,7 kg FV: 3,56 (statistisch gesicherte Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppen)									

Tabelle 202

C Durch die Kornfeinheit des Zn-Bacitracins ist eine homogene Verteilung im Futtermittel möglich. Bei analytischen Prüfungen von Futterzusätzen auf Zn-Bacitracin-Gehalt sind jedoch Schwankungen von $\pm 15 - 20 \%$ des garantierten Bacitracingehaltes nachgewiesen.

D 1.) In der Human-Therapie wird das Bacitracin angewandt auf Grund seiner Aktivität gegen:

- Streptokokken
- Staphylokokken
- Pneumokokken
- Gonokokken
- Anaerobe Kokken
- Corynebakterien
- Clostridien
- Spirochäten der Mundhöhle, *Treponema pallidum*

Bacitracin wirkt bakteriostatisch und bakterizid.

Die Applikationsart in der Humanmedizin ist überwiegend lokal oder per os, ganz selten parenteral.

Besonders Hautinfektionen wie Impetigo, Follikulitis, Pyodermitis, Ecthyma, etc. werden mit gutem Erfolg behandelt (Derzavis et al., 1949; Meleney, 1956)

D 2.) Im selben Bereich erfolgt auch eine Verwendung in der Tiermedizin.

D 3.) Da weder Bacitracin noch seine Metaboliten bei oraler Anwendung die Darmwand in ausreichender Menge passieren, ist eine Beeinflussung der Diagnose von systemischen Krankheitszuständen nicht zu erwarten.

Diskussion

Die physikalisch-chemischen und die meisten biologischen Charakteristika der Substanz sind ausreichend dargestellt. Es fehlen Angaben über die klassischen pharmakologischen Eigenschaften. Ein toxikologischer Langzeitversuch ist nur bei einer Tierart (Ratte) durchgeführt. In einem Generationsversuch werden nur Aussagen über die Fertilität nicht über die eigentliche Teratogenität vorgelegt. Allergene Wirkungen sind nach der Literatur selten.

Die Kompatibilität der Substanz mit Futterinhaltsstoffen und mit Therapeutica ist durch Versuche nicht belegt.

Im Vergleich zu vielen anderen Futterzusatzstoffen ist die Zahl der bezüglich der nutritiven Wirksamkeit vorgelegten Versuche gering. Die Angaben zur Versuchsdarstellung sind in diesem Bereich lückenhaft.

Es handelt sich um eine wegen ihrer geringen Resorbierbarkeit, fehlenden Rückstandsbildung und wegen ihres engen grampositiven mikrobiellen Spektrums ohne vordergründiges Resistenzproblem im Hinblick auf den Konsumenten sehr interessante Substanz; die in der Umwelt abbaufähig ist.

Eine exakte Dosis-Wirkungskurve für die einzelnen Tierarten, bei denen die Substanz im nutritiven Bereich angewendet werden soll, würde die Anwendung wissenschaftlich besser fundieren.

Virginiamycin - syn. Virgimycin, Staphylomycin

A 1.) Das Antibiotikum Virginiamycin wurde erstmals 1954 aus einem Bodenmikroorganismus isoliert, welcher der Art *Streptomyces virginiae* zugeordnet wird (Van Dijk et al., 1956 ; de Somer et al., 1955).

Virginiamycin gehört zu der Gruppe der Peptolide. Es besteht zu ca. 55 - 60 % aus Faktor M_1 und zu ca. 25 - 30 % aus Faktor S; ca. 10 % sind Verunreinigungen, Abbauprodukte von M_1 oder Stoffwechselprodukte des *Streptomyces virginiae*.

Die Strukturformel* des Faktors S ist die eines makrocyclischen Peptid-Lactons. Folgende Aminosäuren)⁺ konnten durch Säure-Hydrolyse isoliert werden: (Vanderhaeghe et al., 1960)

L-Threonin
N-Methyl-L-phenylamin
D- -aminobuttersäure
L-Prolin
L- -aminophenylglycin
3-Hydroxypicolinsäure
4-Oxo-pipecolsäure

Die Nynhydrinreaktion verläuft positiv.

Nach Zusatz von Eisenchlorid zu Faktor S entsteht brauner Farbstoff.

Summenformel des Faktors S: $C_{43}H_{49}N_7O_{10}$

Schmelzpunkt des Faktors S: 240 - 242°C

Optische Aktivität (Fakt.S): polarisiertes Licht wird durch Faktor S in Athanol um -28° gedreht.
Maxima im UV-Spektrum (in alkohol. Lösung): bei 304 nm und 207 nm.

)* siehe S. 480

)⁺ bzw. N-haltige organische Säuren

Die Strukturformel des Faktors M_1 wurde von Delpierre et al. (1966) in nachstehender Form ⁾⁺ aufgestellt. Sie stellt ein neutrales Makrocyclid von Milchsäure- und Ketoncharakter dar. Die Reaktion mit Ehrlich's Reagens ist charakteristisch für Faktor M_1 . Faktor M_1 diazotiert, reduziert Fehlingsche Lösung und reagiert mit Tollens Reagens positiv. Bei Verwendung von Palladium als Katalysator kann Faktor M_1 4 Moleküle Wasserstoff addieren. (Vanderhaeghe et al., 1957 und 1959).

Summenformel des Faktors M_1 : $C_{28}H_{35}N_3O_7$

(Vanderhaeghe et al., 1957, 1959, 1960)

Schmelzpunkt des Faktors M_1 : (in kristallinem Zustand)
199 - 201 °C.

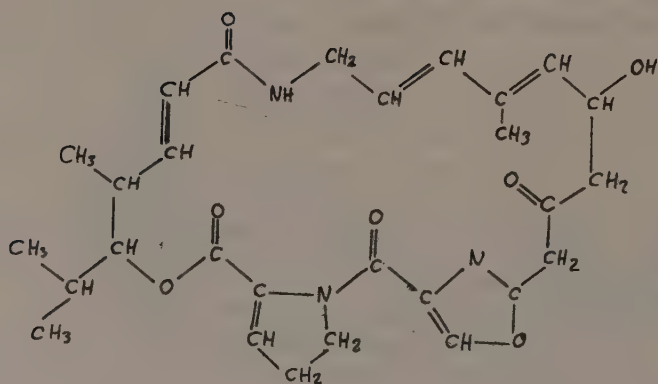
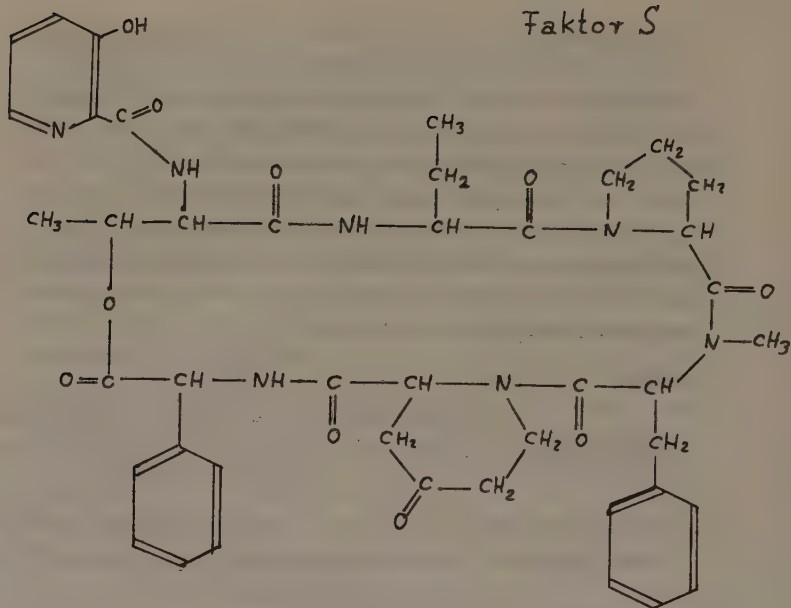
Optische Aktivität (Fakt. M_1): polarisiertes Licht wird von Faktor M_1 in methanolischer Lösung um -208° gedreht.

Maximum im UV-Spektrum bei 230 nm,

Minimum (Inflexion) bei 272 nm.

⁾⁺ siehe S. 480

Faktor S

Faktor M₁

Virgimycin ist ein amorphes Pulver von hellgelber bis beiger Farbe mit bitterem Geschmack.

Löslichkeit:

Tab. 203

gut	gering	schlecht löslich
organ. Lösungsmittel (Chloroform, Dioxan, Alkohol, Azeton, etc.)	Wasser (<0,1%)	Äther und Benzin; fast unlöslich in Petroläther

Löslichkeitsunterschied der beiden Faktoren:

S ist schlecht löslich, M₁ gut löslich in Benzin.

In Pulverform bleibt Virginiamycin jahrelang stabil. Nach 4 Jahren Lagerung bei Umgebungstemperatur ist kein Aktivitätsverlust nachweisbar (Mikrobiologische Nachweismethode). Virginiamycin ist nicht hygroskopisch. In wässrigen Lösungen ist es nicht stabil. Die höchste Stabilität liegt bei pH 4 - 6. Alkalien und Säuren zerstören die Aktivität des Produktes. Lösungsmittel, die mehrere Hydroxylgruppen enthalten (wie Glycol und Glycerol) verursachen ebenfalls Aktivitätsverluste.

Dagegen sind Lösungen des Virginiamycins in Äthanol und Methanol monatelang stabil.

Bei Erhitzung auf 100° C wird die Aktivität zerstört.

- A 3.) Das als Futterzusatz dienende Virginiamycin liegt als Granulat vor, dessen Korngröße nach einer Reihe von Stabilitätsversuchen bei Umgebungstemperaturen mit verschiedenen Mischfuttertypen festgelegt wurde. Die

Granula sind so fein, daß auf ein Milligramm 100 Granula kommen. Der Durchmesser eines Granulums beträgt zwischen 0,45 und 0,12 mm.)^x

Die Stabilität der Granula, verteilt in verschiedenen Futtermehlen ist geprüft worden: die Mischungen wurden in Papiersäcken 3 Monate lang (Juli bis Oktober 1967) bei Außentemperatur (im Schatten) gelagert. Das Virginiamycin war als Pulver oder Granulat in den Mischfuttern (Proteinkonzentrat (Lohmann), Rinderfutter (Radar), Kükenfutter (Hens) und Kaninchenfutter (Hens) enthalten. Die nach der Lagerungszeit wieder gefundene antibiotische Aktivität betrug bei der Granulatform 100 %, beim Pulver jedoch nur 49,5 bzw. 62,5 %.

Nach 4-monatiger Lagerung unter ähnlichen Bedingungen waren < 10 % der antibiotischen Aktivität verloren gegangen. (INRA, France).

Die "Standardaktivität" des Virginiamycins, festgelegt im Jahre 1958, beträgt 100 %. Inzwischen sind aber Fermentations-, Extraktions- und Reinigungstechniken sehr viel besser geworden, sodaß die derzeitige Aktivität des Virginiamycinpulvers durchschnittlich 170 % beträgt (Communauté Economique Européenne).

Das als Futterzusatz bestimmte Virginiamycin-Granulat besitzt nach altem Standard 50 % Aktivität, das bedeutet für den neuen Standard, daß das Granulat nur ca. 30 % Gewichtsanteile Virginiamycin zu enthalten braucht. 40 % des Granulats bestehen aus synthetischem Ca-Silikat ("CalfloE"), 20 % aus Methyl-Zellulose, der Rest bis 100 % wird mit Stärke aufgefüllt.

^x „mm“ = im Dossier angegebene Maßbezeichnung

- A 4.) Der Nachweis des Virginiamycins in Futtermitteln wie auch in Organen und Körperflüssigkeiten kann mikrobiologisch:

Testkeim:

Corynebacterium xerosis NCTC 9755 oder

Staphylococcus aureus ATCC 6538 P oder

Staphylococcus aureus Stamm 68 (Tetracyclin - resistent)

oder auch chromatographisch erfolgen. Nachweisbarkeitsgrenzen sind nicht angegeben.

- A 5)a Das antibiotische Wirkungsspektrum ist das Produkt einer synergistischen Wirkung von Faktor M_1 und S; Faktor S stärkt die Aktivität des Faktors M_1 (Van Dijck et al., 1957).

Virginiamycin wirkt in vitro gegen verschiedene Stämme von *Staph. aureus*, welche gegenüber Streptomycin, Penicillin, Tetracyclinen, Chloramphenicol und Erythromycin resistent sind (Vanderhaeghe et al., 1957). Ebenso wirkt es in vitro gegen *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus fecalis*. Nichtempfindlich gegen Virginiamycin ist *Candida albicans*.

Tab. 204

Antibakterielles Spektrum	MIC (mcg/ml)
<i>Mikrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i>	0,2
<i>Sarcina lutea</i>	0,1
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,07
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,4
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,4
<i>Streptococcus fecalis</i>	0,5 - 5,0
<i>Streptococcus uberis</i>	0,4

Tab. 204 (Forts.)

Antibakterielles Spektrum

HHK

MIC (mcg/ml)

Streptococcus pyogenes ATCC 8668	0,07
Corynebacterium pseudotuberculosis	0,05
Escherichia coli et Salmonellae	>100
Haemophilus pertussis	0,4
Bacillus subtilis	1
Mycobacterium tuberculosis H37Rv	2
Mycobacterium lacticola	7
Mycobacterium smegmatis	7
Candida albicans	>100

Virginiamycin ist besonders gegen grampositive Keime (Kokken und Stäbchen) wirksam. Enterobakteriaceen sind resistent.

Im Gegensatz zu anderen Antibiotika (wie Penicillin, Streptomycin, Tetracyclinen, Chloramph. und Erythrom.) ist es bei Virginiamycin äußerst schwierig, resistente Staphylokokkenstämme in vitro zu selektieren; in vivo konnte noch kein Fall nachgewiesen werden.

Die Resistenzentwicklung sensibler Mikroorganismen benötigt in vitro mehr als 30 Passagen. Winther et al. (1963) testeten die Sensibilität von 398 Staphylokokkenstämmen gegen o.g. Antibiotika. Nach Verwendung des Virginiamycins erhielten sie keine Änderung der Resistenzlage. (Keine Angaben zum Zeitraum und ob Testung in vitro oder in vivo durchgeführt wurde.)

Gleiche Ergebnisse erzielten Courtieu et al. (1962) mit jeweils 370 Staphylokokkenstämmen.

Percebois et al. (1964) wiesen bei 300 Staphylokokkenstämmen 1,3 % Resistente nach; Du Pasquier (1964) bei 115 Stämmen 2 % Resistente und Viallier et al. (1963) bei 777 Stämmen 1,4 % Resistente.

In vitro resistent gezüchtete Keime zeigen gegenüber den übrigen Peptolid-Antibiotika sowie teilweise auch gegenüber verschiedenen Macroliden eine Kreuzresistenz. In der Regel sind jedoch Erythromycin-resistente Bakterien aus Patientenmaterial gegenüber Virginiamycin empfindlich (Walter und Heilmeyer, 1965).

- A 5)b Roberfroid et al. (1966) wiesen mit oral appliziertem, radioaktiv markiertem Faktor M_1 nach,^x daß nur geringe Blutkonzentrationen, wahrscheinlich wegen der starken Bindung des Antibiotikums an Plasmaproteine, auftreten. Die Autoren zeigten weiter an Ratten, daß nur 20 % der Radioaktivität im Blut in freier Form vorlag. Frisches Plasma bindet und inaktiviert wesentlich mehr Faktor M_1 des Virginiamycins (nach 3 und 4 Stunden 100 %) als altes Plasma (nach 3 und 4 Stunden 55 - 60 %). Faktor S wird nur zu 5 % gebunden (menschliches Serum). Gleiche Ergebnisse sind mit frischem Blutplasma der folgenden Tierarten erhalten worden: Esel, Pferde, Kälber, Kaninchen, Mäuse, Ratten, Hamster, Meerschweinchen und Küken.

Außer diesen in vitro Versuchen unternahmen Van Dijck et al. auch in vivo Versuche: 5 Ratten erhielten eine einmalige Dosis peroral von 10 mg Virginiamycin/kg Körpergewicht; nach 1, 2 und 3 Stunden wurden Blutproben entnommen: die 1- und 2-Stunden-Proben wurden mit einer Verdünnungstechnik ohne Extraktion, die 3-Stunden-Probe wurde zusätzlich mit dem Extraktionsverfahren (organisches Lösungsmittel, z.B. Chloroform) geprüft. Dabei zeigte sich, daß mit der Extraktionsmethode 3 mal so große Mengen wiedergefunden wurden.

^x Radiochromatographie

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch im Menschen-serum nach einmaliger oraler Applikation des Antibiotikums gefunden. Auch nach längerer, peroraler Behandlung von Menschen konnte keine Kumulation der an Plasmaproteine gebundenen Aktivitäten nachgewiesen werden.

Bei der Ratte folgte nach einmaliger Gabe die clearance des Virginiamycins aus dem Blut einer klassischen Eliminationskurve. Das bedeutet, daß die Plasmabindung des Virginiamycins in vivo leicht reversibel ist.

Roberfroid (1968) legt eine sorgfältige Untersuchung über Stoffwechseleigenschaften des Faktors M_1 nach radioaktiver Markierung bei der Ratte vor.

Nach oraler Applikation wird die Konzentration im Blut, im Magen- und Darminhalt sowie in der Wand der beiden Organe festgestellt. Die Radioaktivität wurde sowohl bei normaler als auch bei einer bis zu 3 Std. mit Hilfe einer Duodenumligatur verlängerten Passagezeit gemessen. 70 - 75 % der Radioaktivität des Mageninhaltes waren im Dichloräthan extrahierbar und 95 % des Extraktes entsprach dem Faktor M_1 . Nach einer verlängerten Kontaktzeit (100 min.) mit der Magenschleimhaut betrug die Radioaktivität, ausgedrückt in mcg Faktor M_1 /g Gewebe zwischen 100 - 120.

Die Plasmakonzentration bei verlängerter Passagezeit lag zwischen 0,12 und 0,34 mcg/ml. Die gleichzeitig gemessene Gallenkonzentration ergab sehr viel höhere Werte (5 - 52 mcg/ml).

Es ist aus diesen Ergebnissen ersichtlich, daß ein Abbau des Faktors M_1 während der Magenpassage nur

geringfügig sein kann, und daß eine verlängerte Passagezeit diesen nicht wesentlich beeinflusst. Eine erhebliche Resorption über die Magenwand wird durch die gemessenen Blut- und Gallenspiegel nachgewiesen und bei Verlängerung der Passagezeit noch verstärkt.

Der Einfluß von Gallenflüssigkeit auf die weiteren Resorptionsvorgänge und die Rolle der Lymphflüssigkeit wurden außerdem untersucht. In den Ductus lymphaticus thoracalis wurde eine Kanüle gelegt (Technik nach Bollmann) und die Radioaktivität der so gewonnenen Lymphe gemessen. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß die Galle keinen Einfluß auf die Resorption des Faktors M_1 hat, wie durch Blutspiegeluntersuchungen gegenüber Kontrollen nachgewiesen wurde. Die Radioaktivität der Lymphflüssigkeit (0,31 - 0,72 mcg/ml) und der lymphatischen Gewebe im Darm war verglichen mit der gleichzeitig gemessenen Blutkonzentration (1,11 - 3,43 mcg/ml) niedrig.

Die von der Herstellerfirma vorgelegte Arbeit über die Verteilung des Virginiamycins bei der Ratte nach oraler Applikation von 18,3 mg/kg KG in verschiedenen Geweben ist nicht auswertbar, da vermutlich infolge Druckfehler einige angeführte Prozentsätze oder Meßwerte falsch sind. In Muskulatur, Lunge und Milz wurde die Substanz nicht nachgewiesen, was in einem weiteren Versuch mit Ratten nach i.v.-Injektion von 2,5 mg/kg KG mit Ausnahme der Lunge bestätigt werden konnte.

Hier wurde Faktor M_1 nachgewiesen in Leber: 3,1 mcg/g
in Lunge: 5,5 mcg/g
und in Niere: 3,4 mcg/g.

Im Rahmen der Bilanz des Virginiamycins wurden folgende Punkte untersucht: (Werkarbeit)

1. Die zeitlich unterschiedlichen Blutspiegel
2. Die Ausscheidung über Harn, Faeces und Galle
3. Eventuelle Kumulation in den Geweben.

Es wurden ^{14}C - und ^3H -markierter Faktor M_1 folgender Aktivitäten eingesetzt: Tab. 205

	Ausgangsbasis für biol. Synthese
Faktor M_1 ^{14}C : $1,13 \times 10^{-2}$ C/mg	(Acetat- ^{14}C -1)
Faktor M_1 ^{14}C : $2,08 \times 10^{-2}$ C/mg	(Methionin $^{14}\text{CH}_3$)
Faktor M_1 ^3H : $3,1 \times 10^{-2}$ C/mg	(HTO)
Faktor M_1 ^3H : 150 verdünnt bis zur Aktivität 11,6 C/mg	Titration nach Hilzback

Die Radioaktivität in den Geweben wurde durch Szintillographie in flüssigem Milieu gemessen.

Für die i.v. Applikation in die Vena femoralis der Ratte wurde eine gesättigte Lösung von Faktor M_1 (300 mcg/ml) in einem ml Plasma hergestellt. Von dieser Lösung erhielten durchschnittlich 300 g schwere männliche Ratten die Dosis von 0,4; 0,7; 1; 1,4 und 2 mg/kg KG. Blutproben wurden aus der Vena caudalis, der Vena femoralis und durch Herzpunktion entnommen. Die Halbwertszeit wurde mit ca. 16 Stunden bestimmt.

Das Verhältnis von Plasma zu Blutkonzentration beträgt 10 bis 420 Min. post applikation. zwischen 90 % und 95 %. Das bedeutet, daß M_1 in die Erythrocyten penetriert. Nach 72 Std. waren 8 - 10 % des Faktors M_1 über den Harn ausgeschieden, (Max. der Ausscheidungsmenge nach 10 Std. post injectionem).

Ab der 3. Std. post injectionem wurden erhebliche Mengen Faktor M_1 im Darm via Galle wiedergefunden.

Die gemessenen Gewebsspiegel in Abhängigkeit von Dosis und Zeit post injectionem sind auf Tab. 206 zusammengestellt.

Std./post injectionem	Dünndarm	Dickdarm
2,8	15 [%]	1 - 6[%]
5,7	2	19
7	2	30
15	0,5 - 1	22
24	0,5 - 1	10
30	0,5 - 1	10

5 Gruppen mit je 25 Küken erhielten vom ersten Tag nach dem Schlupf an ein Futter mit Virginiamycin in folgender Dosierung: 0, 20, 100, 500 und 2.500 ppm; nach 3-monatiger Versuchsdauer wurden die Tiere eine Stunde nach der morgendlichen Fütterung geschlachtet. Blut-, Leber- und Muskelfleischproben wurden auf eventuellen Virginiamycingehalt untersucht. Alle Werte lagen bei $< 0,12$ mcg/g Gewebe bzw. ml Blut. Das ist sehr hoch im Vergleich zu den Versuchsergebnissen von Van Dijck (s.S.490), wo die Werte unter der Nachweisbarkeitsgrenze von $0,014$ mcg/g lagen.

Zur Prüfung auf evtl. verbliebene Virginiamycin-Rückstände in Fleisch und Organen, das von entsprechend gefütterten Tieren stammt, und das dem Menschen als Nahrung dienen soll, wurden folgende Versuche durchgeführt:

Tab. 207

Tierart	Applik.	Dosis	Rückstände
Mastküken)††	oral tägl. 4 Wo.	100 ppm	Bei unterster mikrobiologischer Nachweisbarkeitsgrenze in Muskelgewebe von 0,014 mcg/g konnten keine Virginiamycin-Rückstände nachgewiesen werden. Zeitpunkt der Untersuchungen bezüglich des Absetzens des Antibiotikums nicht angegeben

Tab. 208

Tierart	Applik. u. Beob.-Zeit	Dosis (ppm)	Wirkung
Mastküken (125 Tiere))††	oral, tägl.		Keine Rückstände nachweisbar
	9 Wo	10	
	9 Wo	5	
	4 1/2 Wo	5	
Schweine)††	oral tägl. 8 Wo	100	Muskel, Niere, Leber, Fettgewebe (nach mikrobiologischer Methode und nach chromatographischer Methode) o.B.

)†† Van Dijk (unpublished data)

)†† Van Dijk (1966)

A 5)c Pharmakologische Untersuchungen sind im Dossier nicht vorgelegt.

A 5)d Die akute Toxizität ist für Maus und Ratte festgestellt worden:

Maus ⁺) LD₅₀ (i.p.) = ca. 1000 mg/kg KG

max. ständig tolerierte Dosis: 500 mg/kg KG

min. immer tödlich wirkende Dosis: (LD₁₀₀)
2000 mg/kg KG

1500 - 2000 mg/kg KG: Unruhe mit anschließender
irreversibler "völliger
Entkräftung" und Tod, ent-
weder 12 Std. post inj.
oder erst 1 Wo. post inj.

Die einmalige orale Applikation von 500 - 5000
mg/kg KG verursachte in den folgenden 2 Wochen
keine klinischen Veränderungen und keine Todes-
fälle.

Ratte ⁺) LD₅₀ (oral) = 5000 mg/kg KG

3 Rattengruppen erhielten per os täglich

8 Tage lang 200 mg/kg KG,

1 Monat lang 100 mg/kg KG bzw.

2 Monate lang 50 mg/kg KG Virginiamycin.

Es zeigten sich keine Auswirkungen auf Futter-
aufnahme, Haltung und Verhalten, Fellbeschaffen-
heit; keine histologischen Veränderungen an
Leber, Niere, Magen.

Zur subakuten Toxizität liegen folgende Versuche vor: Tab. 209

Tierart	Applik.u. Beob.-zeit	Dosis (ppm)	Wirkung
Hähnchen x)	oral tägl. 26 Tg.	70	Keine Todesfälle, keine Nebenwirkungen, nur pos. wachstum ^s stimulierender Effekt.

→

⁺)⁺ Blanpin, O. et Jobard, P., École Nation. Méd. et Pharmacie
de Tours, unpublished data

Tabelle 209
(Fortsetzung)

Tierart	Applik.u. Beob.-zeit	Dosis (ppm)	Wirkung
Hähnchen xx)	oral täglich 8 Wo	100	keine toxischen Erscheinungen
Puten (Eintags- küken) xxx)	oral täglich 4 Wo	1000	o.B.; kein wachstums- hemmender Effekt
Puten (Eintags- küken xxx)	oral täglich 24 Wo	10	o.B. und gute wachstums- stimulierende Wirkung
Ferkel +) (3 Wo alt) ox)	oral täglich 6 Wo	100	keine (toxischen) Neben- erscheinungen; Wachstum und Futterverwertung ver- bessert.

x) Combs et al., (1963)

xx) Yates et al., (1961)

xxx) (Universität Minnesota) (1961) = Jordan, R.M. (1961)

ox) Miller et al., (1961)

Untersuchungen zur Prüfung einer chronischen Toxizität durch Langzeitversuche sind nicht angegeben.

Auch über eventuelle allergische, cancerogene oder teratogene Wirkung des Virginiamycins liegen keine Aussagen vor.

A 5)e Keine Unterlagen vorliegend

A 5)f Keine Unterlagen liegen vor über die Abbaufähigkeit der Substanz in der Umwelt.

B Als wachstumsstimulierender Futterzusatz ist Virginiamycin in verschiedenen Ländern an Hühnern, Puten, Schweinen, Kälbern und Lämmern getestet worden.

Bei drei Versuchen mit Broilern erfolgte eine Aufstellung auf Altstreu. Unter diesen hygienisch negativen Bedingungen erfolgt ein besonders positiver Wachstumseffekt durch die Virginiamycinzufütterung gegenüber den Kontrolltieren. (Tab.210). In einer Arbeit soll die Wirkung von Virginiamycin bei gleichzeitiger Verfütterung von Hühnerkot geprüft werden: Futter, das mit rohem bzw. mit erhitztem (100° C) Hühnerkot versetzt war. Der Kot stammte von Hühnern, die nicht mit Antibiotika gefüttert worden waren. Die dem Futter unbehandelt zugesetzten Faeces senkten das Wachstum, wenn nicht gleichzeitig hohe Antibiotikagaben zugefüttert wurden. (Zur Dosierung keine genauen Angaben). Der erhitzte Kotzusatz verbesserte die Wachstumsrate ohne weitere Virginiamycinzugabe bei Hühnerküken, bei Putenküken jedoch nur bei gleichzeitiger Virginiamycin-Verabreichung. Eine Beurteilung der Arbeit ist infolge des Fehlens genauer Einzelheiten nicht möglich.

Drei Putenversuche sind angegeben; davon ist nur einer genauer hinsichtlich der Durchführung beschrieben, bei den beiden anderen beschränken sich die Angaben auf Tierzahl, Alter, Beobachtungszeit und Zahlen der Ergebnisse. Letztere fallen sehr gut aus, vergleiche Tab.211 In dem genauer beschriebenen Versuch werden u.a. nicht mehr als nutritiv anzusehende Dosen Virginiamycin eingesetzt (100, 200 und 1000 ppm). Die Ergebnisse sind

nicht besser als bei 4 und 6 ppm. Die höheren Dosen wurden vertragen. (Tab. 212)

Insgesamt sind 14 Schweineversuche angegeben. Der positive Effekt des Virginiamycins auf Wachstum und Futtermittelverwertung kommt deutlich zum Ausdruck. Die Versuchsbeschreibungen machen eine Auswertung möglich. Die einzelnen Erfolge sind einander vergleichbar. Als Beispiel werden zwei Versuche in Tab. 213 angegeben.

Die drei angegebenen Lämmer-Versuche sind in Tabelle 214 angeführt.

Tab. 210

Tierart: Broiler (1. Nichols; 2. "Cobb"-Stämme u. White Rock)

Tiermaterial			Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen u. Allgemein- Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG, ø, g	Dosis (ppm)) ^x	Futterart	Haltungs- form	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- Futter- wirks. verwer- -zeit tung	
1) 17 x 5 18 x 1	♀ ♀	1 Tag 40 u. 41 g	50 (1.- 14. Tag) dann 10	Starterfut- ter (Mehl) Mastfutter (Pellets) handelsübl.	Batterie	8 Wo	+ 3 %	bis 2. Woche	KG: 1562 g FV: 3,1 Tierverslust: 2 K u. 1 Testtier
	♀ ♀		-(K)				(Statistischer Gruppenunterschied war nur in der Starterperiode gesichert,)		
	-	1 Tag	-(K) 4 9	handelsübl., gut ausgegli- chenes Starter - u. Mastfutter	Batterie (geheizt)	8 Wo	6,25 7,6	1.-4. Woche	KG: 1254 g FV: 2,20 Mortalitätsrate: K 7,5 % Testt. (9ppm) 2,5 %
2) 10 x 4 10 x 4 10 x 4	♂	1 Tag	-(K)	wie zuvor u. Bodenhal- tung		8 Wo			KG: 1317 g FV: 2,57 Mortalitätsrate: K 5 % Testt. (9ppm) 5 %
	♀		4	mit Coccidio- statica zusätzl. (Nicarbazin 0,0125 %)			7,6	1.-4. Woche	
	♀		9				11,1	8,5	

) ^x Virginiamycin

Tab. 211

Tierart: Puten

Tiermaterial				Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und
Zahl/ Gruppe x Wdhlg	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)) [*]	Gruppe	Futter- art	Haltg.	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung	Allgemein- Daten
81 91	-	-	-(K) 10	I II	-	-	7 Wo	12	-	10	KG: 2,86 lbs FV: 1,99
Unterschiede der beiden Gruppen waren statistisch signifikant (P = 0,01)											
8 x 3 8 x 3 8 x 3 8 x 3	-	-	-(K) 5 10 20	I II III IV	-	-	7 Tage	14 14 12	in der Gesamt- versuchs- zeit	-	KG:(Gr.I) nach 7 Tagen: 70 g nach 14 " : 146 g nach 21 " : 273 g
				I II III IV			14 Tage	12 16 3			
				I II III IV			21 Tage	16 22 11			
8 x 2 8 x 2	-	1 Tag	-(K) 10	I II	Puten- starter 28 % Protein	Batte- rie, geheizt	8 Wo	6,1	1.-4. Woche	10,4	KG: 1416 g FV: 1,83 Mortalitätsrate: Gr.I: 18,8 % Gr.II: 3,1 %

)^{*} Virginiamycin

Tab. 212

Tierart: Puten

Tiermaterial		Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und		
Zahl/ Gruppe x Wdhlg	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm)) ^x	Gruppe	Futterart	Haltg.	Beob.- zeit	Gewicht	Haupt- wirkungs- zeit	Futter- verwer- tung	Allgemein- Daten
8 x 3	♂	1 Tag	-(K)	I	Puten- starter- futter, handels- üblich	-	insges. 28 Tage		Gesamt-	-	KG: nach 14 Tagen
8 x 3			2	II			14 Tg.	0,6	versuchs-		167 g nach 28 Tagen
8 x 3			4	III			28 "	0,7	zeit		570 g
8 x 3							14 Tg.	9,0			
8 x 3				IV			28 "	8,1			
8 x 3			6				14 Tg.	15,6			
8 x 3							28 "	11,4			
8 x 3			8	V			14 Tg.	11,1			
8 x 3							28 "	8,8			
8 x 3			10	VI			14 Tg.	13,2			
8 x 3							28 "	14,0			

KG: nach 14 Tagen
167 g
nach 28 Tagen
570 g

)^x Virginiamycin

Tab. 213

Tierart: Schwein

Tiermaterial			Versuchsbedingungen				Wirkung (%-Verbesserung)		Kontrollen u. Allgemein- Daten
Zahl/ Gruppe x Wdhlg.	Geschl.	Anfangs- alter u. -KG	Dosis (ppm) x	Futterart	Haltungs- form	Beob. -zeit	Gewicht	Haupt- wirks -zeit	
7	♂ u. ♀	-	- (K)	Anfangs- und Endmast- futter	Gruppen- haltung	bis End-KG von 90 kg			1. Mastabschnitt bis ca. 60 kg KG, 2. Mastabschnitt bis ca. 90 kg KG K: Ø tgl. KG-Zunah- men 1. Abschnitt: 477 g (FV: 4,2) 2. Abschnitt: 472 g (FV: 4,22) Gesamtmast: 474 g (FV: 4,21)
7			10			1. Ab- schnitt	26,8	6,5	
7			20			2. "	6,3	7,9	
						1. "	9,4	2,7	
						2. "	18,8	8,8	
12	♂ u. ♀	18 kg	-(K)	Anfangs- u. Endmastfutter in Mehlförm	Gruppen- haltung	Ø 132,9 Tage			1. Mastabschnitt bis ca. 48 kg KG 2. Mastabschnitt bis ca. 90 kg KG K: Ø tgl. KG-Zunahme 1. Abschn. 448 g 2. " 654 g Gesamtmast: 557 + 12g FV: 3,3
12	♂ u. ♀		10	2 x tägl.		1. Abschn. 10,2 2. " 3,05 Ø Mast- dauer: 129,4 Tage		- -	

Bei beiden Gruppen waren die Werte für Speckdick und Schlachtverlust nahezu gleich (ca. 25 %)

) x Virginia mycin

Tab. 2/14

Tierart: Lämmer (1. Mast-, 2. Sauglämmer)

Tiermaterial			Versuchsbedingungen			Wirkung (%-Verbesserung)			Kontrollen und Allgemein- Daten
Zahl/ Gruppe x wdhlg	Geschl.	Alter u. KG zu Vers.-beg.	Dosis) x	Futterart	Halteg.	Beob. -zeit	Gewicht	Haupt- wirkgs. -zeit	Futter- verwer- tung
1.)									
139 Tiere insges.	-	-	-(K) 18,5 mg/ Tier/Tag 37 mg/Tier /Tag	-	-	-	7,9 18,4	- Unterschiede beider Testgruppen zu den Kontrollen waren statist. signifikant (P=0,05 %)	- K: ø tgl. KG- zunahme: 0,38 lbs
-	-	-	-(K) 20 mg/Tier /Tag	-	-	-	5,35	-	K: ø tgl. KG-Zu- nahme: 0,56 lbs
2.) 77 Tiere insges.	-	3 Wo 20 lbs	-(K) 20 mg/ lb Fut.	pelletiertes Futter: Luzerne- heu 25 %, Soja- bohnenmehl 15 %, Weizenkleie 10 %, Mais 48,5 %, Spurenelemente 1% u. Kalk 1 %.	-	-	3,7	-	K: ø tgl. KG- Zunahme: 0,81 lbs
Unterschiede beider Gruppen zueinander sind nicht signifikant.									

)x Virginiamycin

- C Virginiamycin ist gut mischbar mit folgenden Trägersubstanzen: Stärke, Talkum, Magnesiumstearat, Saccharose, Laktose, Kaolin, Gelatine, Natriumchlorid, Ca-Phosphat, aliphatischen Kohlenwasserstoffen.
- D 1) Virginiamycin wird seit 1958 in der Humanmedizin eingesetzt (als sog. Staphylomycin) (P. De Somer et al., 1957). Es wird oral und local bei Staphylococcen-Infektionen appliziert. Außer einigen allergischen Hautreaktionen sind keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet worden.
- D 2) In der Veterinärmedizin wird Virginiamycin therapeutisch nicht eingesetzt.

Diskussion

Die chemisch-physikalischen Eigenschaften von Virginiamycin sind eingehend dargelegt. Demnach besteht die Substanz zu 55 - 60 % aus Faktor M_1 und zu 25 - 30 % aus Faktor S. Virginiamycin ist als Granulat in Mischfuttern außerordentlich stabil. Die mikrobiologischen Eigenschaften sind ausreichend beschrieben.

Virginiamycin wird nach oraler Applikation über die Magenwand resorbiert. Da besonders der Faktor M_1 stark an Plasmaproteine gebunden wird und zumindestens bei der Ratte auch in Erythrozyten penetriert, ist das Verhältnis von freier mikrobiologisch aktiver Substanz und der Gesamtradioaktivität* im Blut ca. 1 : 5. Immerhin ist mit mikrobiologischen Methoden der Blutspiegel meßbar. Die Größe der resorbierten, radioaktiv markierten Anteile einer oralen Gabe läßt es notwendig erscheinen, daß über deren Verteilung bzw. Elimination echte Bilanzstudien bei Nutztieren, die Virginiamycin als Futteradditiv erhalten sollen, durchgeführt werden.

Aussagen über eventuelle cancerogene oder teratogene Eigenschaften können nicht gemacht werden. Über ein Allergieproblem ist nicht viel bekannt. Allergische Hautreaktionen kommen vereinzelt beim Menschen vor.

Die nutritive Wirkung nach einer Dosis von 4 - 9 ppm beim Huhn, 5 - 10 ppm bei Puten, 10 ppm beim Schwein und 20 mg/Tier und Tag bei Mastlämmern ist durch zahlreiche Versuche gut belegt. Es handelt sich um einen wenig toxischen, auch in höheren Dosen bei wochenlanger Verabreichung von Huhn und Schwein gut vertragenen Stoff. Rückstände sind nach nutritiver Verabreichung nicht nachweisbar. Es fehlen umfangreiche Untersuchungen über die Kompatibilität mit Futterinhaltsstoffen und Therapeutica, sowie über die Abbaufähigkeit in der Umwelt.

)* Faktor M_1 wurde radioaktiv markiert.

Schlußdiskussion

Der Einsatz nutritiver Antibioticadosen erfolgt seit ungefähr 20 Jahren. Der Mechanismus des wachstumsfördernden Effektes ist allerdings wissenschaftlich noch nicht vollständig geklärt. Es werden folgende Hypothesen diskutiert:

- 1.) Veränderung der Darmflorazusammensetzung durch Selektion von für den Wirt nützlichen Keimen (z.B. vitaminsynthetisierende Keime) und Kontraselektion von pathogenen und fakultativ pathogenen Bakterien. Da die nutritiven Dosen oft für die Annahme einer direkten Beeinflussung von Florakomponenten nicht ausreichen, wird eine indirekte Wirkung über den pH-Wert und das Redoxpotential im Darminhalt diskutiert.
- 2.) Hemmung des bakteriellen Katabolismus im Darm, insbesondere des Aminosäureabbaues, dadurch erhöhte N-Resorption und verbesserte N-Retention.
- 3.) Hemmung von entzündlichen Prozessen in der Darmwand, die daher gegenüber Kontrollen dünner ist und eine verbesserte Nährstoffresorption ermöglicht.
- 4.) Erhöhung der Wasserresorption aus dem Darm und damit gleichzeitig verbesserte Nahrungsaufnahme.
- 5.) Aktivierung des Schilddrüsensystems im Sinne einer Anabolie, wodurch der vermehrt aufgenommene Stickstoff in den Organismus eingebaut wird, während die N-Excretion gleichzeitig verringert ist.

- 6.) Aktivierung des Nebennieren^Tindensystems, das es den Tieren erlaubt, sich an geringgradige Störungen schneller und vollständiger zu adaptieren als unbehandelte Kontrollen. (Bei hochgradigen Störungen soll es dagegen zu einer schnelleren Erschöpfung der NNR als bei "Normaltieren" kommen.)
- 7.) Steigerung der Lipone~~o~~genese ohne gleichzeitige Erhöhung der Protein-Neogenese. Zu dieser "jugendlichen Verfettung" kommt es vor allem bei Ratten, bei denen nicht wie bei landwirtschaftlichen Nutztieren systematisch auf Frühreife züchterisch selektiert wird.

Der Wirkungsmechanismus der nutritiven Antibiotica-Gaben scheint trotz unterschiedlicher chemischer Konfiguration der verwendeten Substanzen vergleichbar zu sein. So werden durch so verschiedene Stoffe wie Tetracycline und Macrolide gleichsinnige Veränderungen der Darmflorazusammensetzung hervorgerufen, und man muß nach der Literatur annehmen, daß auch die Aktivierung endokriner Systeme in gleicher Richtung erfolgt.

Während der bisherigen Verwendung könnten keine unangenehmen oder schädigenden Auswirkungen auf den Konsumenten mit dem nutritiven Einsatz von Antibiotica direkt in Verbindung gebracht werden. Allerdings sind 20 Jahre im Verhältnis zur niederen Dosis und zur relativ geringen Halbwertszeit sehr kurz, wenn man bedenkt, wie lange es doch gebraucht hat, bis erkennbare Nebenwirkungen bei den viel intensiver angewandten Insektiziden mit ihrer enormen Umweltstabili-

tät ins Bewußtsein gedungen sind. Eine bisher nicht nachweisbare Schädwirkung entbindet nicht davon, die Anwendung der Antibiotika immer wieder kritisch zu überdenken, zumal deren Einsatz mit zunehmender Intensivierung der Veredelungswirtschaft weltweit zunimmt. Die Pflicht, Gefahr für Mensch und Tier so gewissenhaft wie möglich auszuschalten, besteht weiterhin.

Aus den im Laufe der vergangenen Jahrzehnte von den Herstellerfirmen bei den Behörden vorgelegten Untersuchungsergebnissen geht deutlich hervor, daß die in der Vergangenheit über die einzelnen Substanzen geforderten und vorgelegten Kenntnisse doch sehr unterschiedlich sind und eine vergleichende Beurteilung sehr erschweren. Eine der Forderungen, die sich hieraus ergeben, ist eine gleichmäßige Ausgestaltung der Dossiers. Vor allem in den älteren Zusammenstellungen werden Angaben über physikalisch-chemische Eigenschaften viel selbstverständlicher umfassend dargelegt als biologische Charakteristika. Inzwischen hat aber die Forschung über Kinetik und Metabolismus von körperfremden Substanzen solche Fortschritte gemacht und die Technik der Radioisotopenmarkierung, der Papier- und Dünnschichtchromatographie, der Gaschromatographie sowie der Massenspektrographie ist so vervollkommen worden, daß es heute durchaus möglich ist, das Schicksal einer Substanz, ihre Resorption, Verteilung und Elimination, ihre Metabolisierung sowie die Rückstandsbildung zu bestimmen. Zu fordern sind diese Untersuchungen nicht nur bei den üblichen Labortieren, sondern auch bei den Tierarten, bei denen die Wirkstoffe angewandt werden sollen. Nur so gibt es echte Kriterien für eine

vergleichende Beurteilung der Wirkstoffe. Am geeignetsten erscheinen Stoffe, die überhaupt nicht oder fast nicht aus dem Darm resorbiert werden. Soweit sie die Darmschranke überschreiten, sollte ihre Verweildauer möglichst kurz und ihr Schicksal im Organismus möglichst vollständig geklärt sein.

Rückstandsbestimmungen in den eßbaren Körperteilen wurden für alle Substanzen umfangreich vorgelegt, wenn auch die Empfindlichkeiten der Nachweismethoden unterschiedlich sind. Für die nutritive Anwendung beim Geflügel dürfen keine Absetzfristen eingeplant werden, weil sie in der Junggeflügelmast nicht einzuhalten sind. Wenn auch die Rückstandsfrage, selbstverständlich nicht nur bezüglich der mikrobiologisch aktiven Verbindung, die Grundlage für die Beurteilung einer etwaigen Gefahr für den Konsumenten bildet, so sind doch - vor allem für resorbierbare Substanzen - auch Angaben über die pharmakologische Aktivität von Bedeutung. Sie erscheinen allerdings bei den zur Anwendung gelangenden Dosen weniger wichtig als Langzeitversuche zur Cancerogenität und Generationsversuche zur Teratogenität. Immerhin kann ein Mensch nach einer amerikanischen Statistik im Laufe seines Lebens bis zu 5400 Stück Geflügel verzehren, was eine nicht unbeträchtliche Summierungsmöglichkeit für cancerogene Effekte bedeuten würde.

Neben der Unschädlichkeit für den Konsumenten steht die Nützlichkeit für das Tier und damit für seinen Besitzer im Vordergrund des Interesses. Dieser Nutzeffekt kann aufgrund der vielen, sehr unterschiedlichen Versuchsanstellungen kaum vergleichend beur-

teilt werden. Im Allgemeinen schwanken die Zahlen für Verbesserungen von Körpergewicht und Futterverwertung in den älteren Unterlagen viel stärker als in den neueren. Es sollte grundsätzlich unterschieden werden zwischen Versuchen zur Leistungsverbesserung bei optimalen Verhältnissen, solchen bei gleichzeitigem Ersatz einzelner teurer Futterkomponenten durch billigere (genaue Bezeichnung) und solchen bei besonderen ungünstigen hygienischen Verhältnissen. Versuche sollten vergleichend mit spezifisch-pathogenfreien und konventionellen Tieren durchgeführt werden, wobei bei letzteren latente und manifeste Infektionen und Krankheitsprozesse mit modernen Methoden zu diagnostizieren sind. Heute können sich Besitzer von Massentierbeständen aus vielen Gründen schlechte Umweltverhältnisse nicht mehr leisten. Auch für diese Bestände muss der Wirkstoffeinsatz lohnend sein. Die Grundlage jeder Wertbeurteilung muß die Kontrollgruppe ohne Zusatz aber mit gleichwertigem Futter sein. Zur Absicherung ist eine statistische Auswertung zu fordern. Kontrollen, deren Gewichtsentwicklung einer Normalverteilung nicht folgt, beeinträchtigen die Aussagekraft eines Versuches erheblich. Ein sicherer kleiner Effekt ist kalkulierbarer als nicht reproduzierbare Extremwerte.

Unter diesen Gesichtspunkten scheint die nutritive Wirkung aller geprüften Substanzen bei Verwendung einer entsprechenden Dosis innerhalb derselben Größenordnung zu liegen. Ein besonderer Vorteil einer Verbindung für bestimmte Voraussetzungen war nicht abzusehen. Dies gilt besonders, wenn nur Resultate

und keine Versuchsanordnungen angegeben werden, da dann eine vergleichende Beurteilung nicht möglich ist. Selbstverständlich ist die Erreichung desselben Nutzeffektes bei Verwendung kleinerer Dosen über kürzere Fristen nicht nur wirtschaftlich interessant. Gesundheitspolitisch bedeutungsvoll ist es, wenn ein solcher Stoff zudem wenig resorbiert wird.

Die in den letzten Jahren am meisten diskutierten Probleme betreffen unter anderem die mikrobiologischen Eigenschaften der Wirkstoffe, so ihr bakterielles Spektrum, sowie ihre Fähigkeit, Resistenzen und Mehrfachresistenzen zu induzieren. Dabei erscheint die Möglichkeit einer etwaigen negativen Auswirkung im Laufe der Zeit um so geringer, je weniger vor allem pathogene Keime in den Wirkungsbereich einer Substanz fallen. Ein Stoff mit einem (unter Berücksichtigung der angewandten Dosis) engen Spektrum kann sich unter der Voraussetzung, daß dieser Wirkungsbereich nicht eine ganz besondere, von keinem Alternativpräparat zu deckende Indikation darstellt, niemals so umfassend auf der Umwelt vorkommende Keimarten auswirken wie ein sogenanntes Breitbandantibioticum. Zu berücksichtigen wäre auch die Menge und die Bedeutung der in das Spektrum fallenden pathogenen Keime und das Vorhandensein von Alternativlösungen für die Therapie. Nicht zu übersehen, wenn auch vielleicht auch noch nicht ganz zu werten, ist die Problematik der übertragbaren Mehrfachresistenz. Da die Möglichkeit, eine solche zu selektieren, aber auf eine kleine Gruppe von Stoffen beschränkt bleibt, wird insgesamt dadurch der nutritive Einsatz

von Antibiotica nicht gefährdet. Dasselbe gilt von der allergenen Wirkung. Auch sie ist in beängstigender Form bisher nur bei den Penicillinen bekannt geworden, allerdings ohne direkten Bezug zum nutritiven Einsatz.

Die für die Verabreichung im Futter so wichtigen Eigenschaften wie homogene Einmischbarkeit oder Verträglichkeit mit Futterinhaltsstoffen sowie Therapeutica werden nicht regelmäßig angeführt, obwohl sie sicher in vielen Fällen geprüft worden sind. Die Ergebnisse solcher Prüfungen sollten generell in den Dossiers bekannt gegeben werden. In Zukunft sind zusätzlich Angaben über die Abbaufähigkeit der Substanzen in der Umwelt zu fordern. Dies ist einmal wegen einer etwaigen Beeinflussung landwirtschaftlicher Nutzpflanzen oder des Trinkwassers von Bedeutung, zum anderen aber auch im Hinblick auf die Möglichkeit einer wirtschaftlichen Kotverwertung (z.B. Verfütterung). Diese Fragen werden mit einer Ausnahme bisher noch weitgehend vernachlässigt.

Ein besonderer Gesichtspunkt ist die Bedeutung der Wirkstoffe für den therapeutischen Einsatz in Human- und Veterinärmedizin. Es gibt wohl nicht sehr viele Stoffe, auf deren Anwendung in der Humanmedizin nicht verzichtet werden kann, da meist mehrere Alternativpräparate zur Verfügung stehen. In der Tiermedizin liegen die Verhältnisse nicht ganz so einfach. Für den Einsatz in der Massentierhaltung stehen nicht viele Substanzen zur Wahl, die per os über Trinkwasser oder Futter bei vielen Tieren gleichmäßig zu wirksamen Blut- und Gewebespiegel führen und zudem eine ausreichende

therapeutische Wirkung haben. Solche Präparate müssen außerdem wirtschaftlich tragbar sein und im Hinblick auf den Konsumenten bedenkenlos sein. Auch machen im Gegensatz zur Humanmedizin rein diätetische und hygienische Behandlungsverfahren Schwierigkeiten. Vernünftige Lösungen müßten nach Abwägung aller Faktoren möglich sein.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die vorgelegten Dossiers nicht gleichwertig sind und daher eine vergleichende Beurteilung oder Wertung nicht bis in die Details erlauben.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Charakteristika von 14 Antibiotika besprochen, die in nutritiven Dosierungen im Futter landwirtschaftlicher Nutztiere im EWG-Raum zum Einsatz kommen sollen. Als Grundlage der Besprechung dienen die von den Herstellerfirmen in Dossiers zusammengestellten Versuchsergebnisse, die im Rahmen eines Zulassungsverfahrens eingereicht worden waren. Die im Laufe von zwei Jahrzehnten entstandenen Dossiers sind sehr uneinheitlich und entsprechen dem jeweiligen Kenntnisstand und den jeweiligen Anforderungen. Dies erschwert eine vergleichende Bewertung außerordentlich. Es ergeben sich jedoch folgende Hinweise: alle nutritiv verwendeten Antibiotika zeigen unter vergleichbaren Voraussetzungen eine Wachstumsverbesserung in ähnlicher Größenordnung, teilweise verbunden mit besserer Futterverwertung. Die getesteten Substanzen werden vom Tier in sehr unterschiedlichem Umfang resorbiert und verstoffwechselt. Gerade auf diesem Gebiet ist das Wissen über die einzelnen Stoffgruppen sehr unterschiedlich. Es wird aber meist ergänzt durch gewissenhafte Rückstandsuntersuchungen, so daß in Abhängigkeit von der geringen Zusatzdosis keine oder minimale Rückstände im Fleisch der Schlachttiere zu erwarten sind. Wünschenswert wären trotzdem mehr und bessere Langzeitversuche, um eine eventuelle cancerogene und teratogene Wirkung sicherer beurteilen bzw. Toleranzgrenzen angeben zu können.

Trotz dieser Lücken im gegenwärtigen Erkenntnisstand konnten bisher noch keine ungünstigen Nebenwirkungen für Mensch und Tier in direktem Zusammenhang mit dem Einsatz nutritiver Antibiotika-Anwendung im Futter gebracht werden. Allerdings ist die Frage der Resistenzentwicklung von pathogenen und apathogenen Keimen, insbesondere der übertragbaren Mehrfachresistenz, in allen Konsequenzen derzeit nicht voll übersehbar. Die Selektion mehrfach resistenter Bakterienstämme

wird jedoch nur bei wenigen Substanzen gesehen.

Die ideale Substanz hat bei guter Wachstumsstimulierung ein schmales bakterielles Spektrum, selektiert keine übertragbare Mehrfachresistenz, wird wenig oder nicht aus dem Darm resorbiert, nicht im Organismus kumuliert, hat keinen cancerogenen, teratogenen oder allergenen Effekt und wird nicht zur Therapie benötigt. Selbstverständlich soll sie auch "umweltverträglich" sein.

Bei allen Schwierigkeiten der vergleichenden Interpretation so verschiedenartiger und -wertiger Unterlagen stellen die Dossiers doch eine Basis dar, um festzustellen, ob echte Aussagen zu diesen Punkten gemacht werden können und in welchem Umfange eine Substanz dem "Ideal" entspricht.

Summary

The characteristics of 14 antibiotics, which are used in nutritive doses as feed additives in domesticated animals in the countries of the Common Market are discussed.

The base of the discussion are the so called "dossiers", composed by the manufacturers which include scientific data and essay results. The dossiers have been presented to the magistracy of the countries of the Common Market in order to have admitted the products in question as feed additives.

These dossiers, composed within two decades, are not uniform and reflect the current knowledge as well as the obligate requirements at the time. A comparative evaluation in details, therefore is difficult. But it is possible to draw the following conclusions: the nutritively used antibiotics demonstrate - under comparable conditions - an increase in growth rate, partly correlated with an increase in feed conversion of a resembling size.

The substances in question are reabsorbed in animals from the intestines and metabolized to highly various degrees.

In this special field the knowledge differs much. In most instances, however, careful examinations on residues have been carried out, so that in dependance to the small dose no or only feable residues have to be expected in the meat and eadible organs. More and better long time trials are possibly to be required in order to evaluate the risk of a cancerogenic or teratogenic effect, or to state tolerance limits in terms of residues.

Although no complete knowledge is available up to date, as yet no undesirable side effects for humans or animals could be stated in direct connection with the use of these antibiotics in the feeds. However, the problem of reduced sensitivity in pathogenic and apathogenic bacteria, especially the transmissible multiresistance is right now not possibly surviuewed in its full consequence. The selection of multiresistent germs can only be observed with very few of the antibiotics in question. The ideal substance should have a good growth stimulating effect, combined with a rather small antibiotic spectrum without selection of transmissible multiresistance, a small or even no résorption rate from the intestine, no cumulative properties in the tissues of the animals, no risk as to cancerogenic or teratogenic effects, and it should not be necessary used as therapeutic in humans or animals. Such a remedy of course al also be subject to harmless degradation in the environment.

In spite of all difficulties of a comparable interpretation the dossiers form a base, to secure, whether true statements concerning the above points could be made and to which degree a given antibiotic follows the ideal.

Abkürzungsverzeichnis

AB	=	Antibiotikum
Anfgs.-Alter	=	Anfangsalter
DAB	=	Deutsches Arzneimittelbuch
DNS	=	Desoxyribonukleinsäure
FDA	=	Food and Drug Administration
FV	=	Futterverwertung
Hd.	=	Hund
i.m.	=	intramuskulär
K	=	Kontrolle
KG	=	Körpergewicht
i.p.	=	intraperitoneal
i.v.	=	intravenös
LD	=	Letaldosis
MIC	=	Minimal Inhibition Concentration
Prot.	=	Protein
ppm	=	parts pro million
RNS	=	Ribonukleinsäure
RS	=	Reinsubstanz
s.c.	=	subcutan

Literaturverzeichnis

Abraham, J., Chamigny, O. u. Jacquot R. (1958) :

Influence comparé des antibiotiques et des aminoacids
sur la croissance ponderale et la composition corporelle
du Rat blanc.

Compt.rend.Acad.Sci.France 247, 1667

Albert, A. (1953) :

Avidity of Terramycin and Aureomycin for Metallic Cations.
Nature, 172, 201

Albert, A. et Rees, C.W. (1959) :

Avidity of the Tetracyclines for the cations of metals.
Nature, 177, 433

Albright J.L., Tuckey, S.L., Woods G.T. (1961) :

Antibiotics in milk - a review
J. Dairy Sci. 44, 779-807

Amschler, J.W., Walasek, E. (1953) :

Bodenkultur 7, 293
(zit.b. Rembold, 1965)

Amschler, J.W., Müller, W.

Bodenkultur 6, 3 (zit.bei Rembold 1965)

Anderson R.C., Harris, P.N., Chen K.K. (1952) :

The toxicity and distribution of "Tlotycin".
Journal of American pharmacological Ass., 41, 555-558

Anderson R.C., Harris, P.N., Lee, C.C., Nila Maze, Small, R.N.,
Worth, H.M. (unpublished) (1966) :

The toxicology and pharmacology of Tylosin, an antibiotic.
and some salts of tylosin.
The Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana, USA

Anderson, J.S., M.Matsuhashi, H.A. Haskin, et Strominger, J. (1967)

Biosynthesis of the Peptidoglycan of Bacterial Cell Walls
II. Phospholipid carriers in the reaction sequence.
J.Biol.Chem. 242, 3180-3190

Arnai, J., Behún, Z. Jiflová, Z. (1960) :

u. Vrablicová, D. :

Sborn. Českoslov.Acad. zemědělských Ved,
Živočišná Výroba, 5, 725

- Assem, M.A. (1956) :
Dissertation Abs., 16, 1196
zit.in Report of Cyanamid of Great Britain (1968)
- Auhagen, E., Walter, A.M. (1962) :
Halbsynthetische Penicilline
Arzneimittelforschung 12, 733
- Aycardi, J. (1959) :
Etude de différentes substances pouvant être utilisées
contre la coccidiose et le pullorose du poussin en
traitement préventif et curatif.
Industries de l'Alimentation Animale 93, 27
- Aycardi, J. (1959) :
Coccidiostat. Wirkung eines Komplexes, "Sulfate de
Framycetine ménadione bisulfite".
Station de Recherches Avicoles C.N.R.Z. Joy-en-Josas (S.u.O)
- Ayliffe, G.A.J. (1965) :
Cephalosporinase and Penicillinase Activity of Gram-
negative Bacteria.
J.gen.Microbiol. 40, 119-126
- Bacharach, A.L., Clark, B.J., McCulloch, M. and Tohich, E.G. (1959):
Comparative toxicity studies on ten antibiotics in current
J.Pharm. and Pharmacol. 11, 737-741 use.
- Bachman, M. (1949) :
In vitro studies on possible synergistic action between
Penicilline and Bacitracin.
J.Clin.Invest., 28, 864
- Bährecke, G., Uther, K., Zeitz, E. (1963) :
Untersuchungen des Antibiotikagehaltes in Mischfutter.
Sonderdruck aus "Kraftfutter", 4, 176-180
- Baldwin, R.S. (1967) :
The Fate of Zinc Bacitracin- ⁶⁴Zn, administered orally
to the rat.
Research Department Commercial Solvents Corporation
- Baier, W. (1957) :
Der Einfluß der Antibioticabefütterung auf die Fort-
pflanzung.
Zootechnica Madrid 6.99
Ref.Met.Med.11, 408
- Baier, W. (1958) :
Antibiotika in Klinik und Biologie des Fortpflanzungs-
geschehens.
Die Verwendung der Antibiotika in der Tierernährung.
Cantor, Aulendorf, Seite 32

Bank, O. und Tiews, J. (1966) :

Effect of Terramycin and Taomyxin (Terra + Ol.)
feeding on tissue residues of cars.
Lehr- und Versuchsanstalt für Fischerei, Hoechststadt und
Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der
Universität München.

Barbiers, A.R. u. Klecker, M.D. (to H.S.Bryan) (1964) :

Lincomycin residue study in turkey poultts following oral
administration of 10, 100 and 400 g/t feed (=ppm)
Werkarbeit, Dossier II. 5

Barbiers, A.R., Klecker, M.D. u. Bloss, R.E. (to A.W.Neff) (1964):

Lincomycin levels in turkey tissues following administra-
tion of 40 and 400 g/t feed (=ppm)
Werkarbeit, Dossier II. 5

Barbiers, A.R., Blondia, J.J., Lincoln, W.R. (to A.W.Neff) (1966):

Lincomycin feed mixing and stability study
Werkarbeit, Dossier III, 1

Barnes, L.E., Ose, E.E. and Ellis, L.F. (1960) :

Tylosin treatment of experimental Mycoplasma gallinarum
infections of chickens and turkeys.
Antimicrobial Agents Annual
Plenum Press, Inc., 227 West 17th Street, New York 11, N.Y.

Bassett, C.J., Warner, R.G. (1963) :

Antibiotics and mink size
Amer.Fur Breeder 35 (1962), 9, 18+36.38
LZ III, 1224

Batterman, R.C., Mouratoff, G. u. Leifer, P. (1956-57) :

Responsiveness of commonly encountered respiratory
infections to oral administration of Erythromycin.
Antibiotics annual (ed. Welch, H. and Marti-Ibanez, P.)
New York, Med. Encyclopedia, 144

Bauer, Dost (1965) :

Moenomycin in Animal Nutrition, 749

Bayer, K.H., Peters, Woodward et Vorwey (1944) :

zit.b.Giovannini et al., (1958)
J. of Pharmacol. 280, 310

Bayer, K.H. (1950) :

Pharmacological basis of penicillin therapy
Charles C. Thomas Springfield, Illinois

Becker, E.F. (1969) :

The intraocular penetration of Lincomycin
Amer.J.Ophthal, 67, 963

Bedel, D.M. :

Guide for rational use of Antibiotic and Chematherapeutic Agents.
University of Georgia Agricultural Experiment Stations
(recieved from Commercial Solvents Corp.)

Beeson, W.M., Vestal, C.M., Andrews, F.N., Hutchings, L.M. and Doyle, L.P. (1953) :

The effect of different levels of Aureomycin on the birth weight and livability of newborn pigs;
Purdue University, Mimeograph A 11-114
zit.b.Hines (1956)

Benazet, F., Chevrel, J., Dubost, M. (1960) :

Determination of residual Spiramycin in the meat and liver of chickens fed rations supplemented with this antibiotic.
V. International Nutrition Congress Washington, Sept.1-7

Benitz, K.F. u. Diermeier, H.F. (1964) :

(Introduced by Dearborn E.H.)
Renal Toxicity of Tetracycline Degradation Products
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 115, 930

Berkman, R.N., Richards, E.A., Van Duyn, R.L. and Kline, R.M. (1960):

The pharmacology of Tylosin, a new antibiotic in the chicken.
Antimicrobial Agents Annual, Plenum Press: New York

Biely, J., March, B.E. (1959) :

Response of chicks to Oleandomycin and Terramycin in the feed.
Poultry Sci. 38, 771-774

Bierschwal, C.J., Uren, A.W. (1956) :

The absorption of Chlortetracycline (Aureomycin) by the bovine uterus.
J.Am.Vet.Med.Ass., 129, 373-374

Bird, H.R. (1968) :

Effectiveness of Antibiotics in Broiler Feeds.
World's Poultry Sci. J. 24, 309

Blomquist, L. et Hanngren, A. (1966) :

Fluorescence technique applied to whole body sections for distribution studies of Tetracyclines
Biochem. Pharmacol., 15, 215

Böttiger, L.E. (1955) :

On the Distribution of CMC in the Body.
Acta Medica Scandinavica 151, 343-348

Bogen, E. a) u. b) (1958 u. 1959) :

Transaction of the Conference on the Chemotherapie
of Tuberculosis.

a) 17, 364

b) 18, 148

Veterans Administration - A.F.

Bohonos, N., Dornbush, A.S., Feldmann, L.J., Martin, J.H.,
Pelcok, E. and Williams, J.H. (1953-54) :

In Vitro Studies with Chlortetracycline, Oxytetracycline
and Tetracycline.

Antibiot. Ann., 49

Boissier, J.R. et Dumont, Cl. (1961) :

Etude de l'action toxique des Antibiotiques chez l'animal.
Thérapie 16, 890-933

Bond, J.M., Lightbown, J.W. (1966) :

Metabolism of certain penicilins in blood, urine and bile.
Proceedings of the Congress on Antibiotics held in Prague
15-19 June 1964; "Antibiotics" 179-192
London: Butterworths

Borski A.A., Pulaski, E.J., Kimbrough, J.H. and Fussilo, M.H. (1954):

Prostatic fluid, semen and prostatic tissue concentrations
of the major antibiotics following intravenous administr.
Antibiotics and Chemotherapy 4, 905-910

Bowen, T.E., Sullivan, T.W. (1971) :

Influence of dietary cupric sulfate on the response of
young turkeys to penicillin-streptomycin (1:3)
Poultry Sci. 50, 273-278

Boyd, J., Weiser, H.H., Winter, A.R. (1960) :

Influence of high level antibiotic rations with pterephthalic acid on antibiotic content and keeping quality of poultry meat.
Poult. Sci, 39, 1067-1071

Brainerd, H.D., Bruyn, H.B. Meiklejohn, G. and O'Gard, L. (1951) :

Studies on the clinical pharmacology of Aureomycin.
Antibiotics and Chemotherapy 1, No.7, 447-460

Broquist, H.P., Kohler, A.R. (1953/54) :

Studies of the antibiotic potency in the meat of animals fed Chlortetracycline.
Antibiotics Annual, 109

Brüggemann, J., Merckenschlager, M. (1958) :

Verbleib von Antibiotika im Tierkörper nach Fütterung u. Schlachtung.
(aus dem Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der Universität München).

Brüggemann, J., Karg, H., Barth, K. (1961) :

Wie reagiert die Albino-Ratte auf die langfristige Verfütterung von Hühnerfleisch, das mit Chlortetracyclin vorbehandelt wurde?
Arzneimittelforschung, 11, 1022

Brüggemann, J., Zucker, H. (1963) :

Die Wirkung von Spiramycin (SM) auf Wachstum u. Futterverwertung von Schweinen.
Institut f. Physiologie u. Ernährung der Tier der Universität München; 17.4.1963 (Antwortschreiben).

Brüggemann, J., Merckenschlager, M., Lieser, K.H. (1963) :

Bilanzstudien mit C^{14} -Chlortetracyclin an der Legehenne unter den Bedingungen der Antibiotikafütterung.
Sonderabdruck aus "Zentralblatt f. Vet. Medizin" Reihe B. 10, 7, 631-648

Brüggemann, J., Lösch, H., Merckenschlager, M., Offterdinger, J. (1966) :

Ablagerung von Tetracyclin im Knochengewebe von Tieren bei dem Zusatz von Tetracyclin zum Futter.
Sonderdruck aus "Zentralblatt f. Vet. Med." Reihe A, 13, H.1, 59-74

Brüggemann, J., Merckenschlager, M. (1966) :

- über AB - Schwellendosis, die zu Milchkontamination führt -
schriftl. Mitteilung

Brüggemann, J. u. Tiewes, J. (1966) :

Gutachtliche Stellungnahme zur Frage der Antibiotika-beifütterung in der Junggrindermast.
(zu Vorlage bei Behörden) 26.3.1966
Institut für Tierphysiologie und Institut f. Ernährungsphysiologie in der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Brunner, R. u. Margreiter, H. (1955) :

Löslichkeitsprobleme der Basensalze der Penicilline II.
M.h. Chem. 86, 958-985

Brunner, R. u. Machek, G. (1962) :

"Die Antibiotika" Bd. I/2
Verlag Hans Carl, Nürnberg

Bryer, M.S., Schoenbach E.B., Chandler C.A. (1948) :

Bliss E.A., Long, P.H.
zit. b. Kraushaar (1962)
J.A.M.A. 138, 117

Bryner, Clark, Rendal u. Rantz (1948) :

zit. b. Giovannini et al (1958)
Am. J. Med. 5, 202

Bunn, P.A. (1961) :

zit. b. Walter et al (1965) (Penicilline) Lit. 17 a
Pediat. Clin. N. Amer. 8, 981

Buyse, D.A., Eisner, H.J., Kelly, R.G. (1960) :

Concentration and persistence of Tetracycline and Chlorotetracycline in bone.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 130, 150

Calet, C. (1960) :

Action comparée de l'Erythromycine et de l'Auréomycine sur la croissance du poussin et stockage de l'Erythromycine dans les tissus.
Centre de Recherches avicoles C.N.R.Z. Jouy-en-Josas
Annales de zootechnie 9

Cameron, H.S. (1951) :

The bactericidal action in vivo of Aureomycin in an Aureomycin fermentation residue against Brucella suis.
Cornell Vet. 41, 110

Cappa, V. (1964) :

Ann. Facoltà Agraria, 4, 167

Carpenter, L.E. (1951) :

Effect of APF concentrate containing Aureomycin on gestating, lactating and growing swine.
J. Animal Sc. 10, 657

- Carpenter, L.W. et N.Larson (1953) :
Antibiotics and the reproduction of swine.
Journ.anim.Sci. 12, 812-818
- Carter, D., Johnston, Ph.D. (1962) :
J.C. 5902: Chronic Oral Toxicity of I.C. 5902 for
the Rat and the Dog.
I.C. 5902 = Spiramycin
Ives-Cameron Company Woodard Research Corporation
- Carter, W., Mc Garty, K.S. (1966) :
Molekular mechanisms of antibiotic action.
Ann. Int. Med., 64, 1087
- Cassano, A. et al (1954) :
Clinica Nuova, 19, 380
- Catron, D.V. (1953) :
A 1953 appraisal of antibiotics for swine.
Proc.4th Annual Nutrition School For Feeding Men, 33-41
University of Wisconsin
- Celmer, W.D. (1965) :
Macrolide stereochemistry
I. The total absolute configuration of Oleandomycin.
J.Amer.Chem.Soc. 1965, 87, 1797-1802
- Chabbert et Veron (1951) :
Action des Associations d'Antibiotiques sur les Staphylo-
coques polymésistants.Synergie Erythromycine,Bacitracine.
Annales de l'Institut Pasteur 88, 656-660
- Chang, W.H., Sih.C.J., Weisblum, B (1966) :
Lincomycin, an inhibitor of aminoacyl S - RMA binding
to ribosomes.
Proc.Nat.Acad.Sci., 55, 431
- Chas.Pfizer U. Co. et al (1952) :
"Safety" - NDA 8-6-8622
- Chas.Pfizer et Co. (1958) :
Residues d'Oleandomycin en tissus de poulets recevant
de l'aliment supplémenté
Réf. Rapport Chas.Pf. et Co., Inc.Terre Haute, Indiana
NDA 11545, vol.no.1
- Chas.Pfizer et Co. (1959) :
The effect of Oleandomycin feeding to cattle on growth,
feed efficiency and economics.
Terre Haute, Indiana
Réf.Dossier VID, No.3180 (Janvier et May)
No.3100 (Décembre)

- Chas. Pfizer u. Co. (Inc., Terre Haute, Indiana) (1961) :
Effect of Terramycin feeding on tissue residues of
broiler chickens.
FDA 13470 vol.14 u. FDA 13470 vol.14, 132.2 + 4 bzw.30
- Clanner, W.E. et Meade, G.H. et Stewart, D.B. (1964) :
The susceptibility of certain Bacteria to Ticomycin as
related to attainable serum levels in Human Adults.
Amer. Journal of the Medical Sciences, 247, no.3
- Clyne, R.M., Kiser, J.S. (1968) :
Statement of Safty of Chlortetracycline.
Am. Cyanamid Company
- Code francais (1965) :
(=frz. Arzneimittelbuch)
Bacitracin: 157-159
- Cohlen, S.C., Bevelander G., Tiamsic T. (1963) :
Growth inhibition of prematures receiving tetracycline.
A clinical and laboratory investigation of tetracycline
induced bone fluorescence.
Am. J. Dis. Child., 105, 453-461
- Combs, G.F. u. Bossard, E.H. (Univ. Maryland) (1963) :
Comparison of growth response of chicks to Virginiamycin
and other antibiotics.
Poultry Science, 42, 681
- Commercial Solvents Corporation (o.J.) :
Method for Extraction and Assay of Bacitracin in Egg
White and in Egg Yolk.
- Cori, C.F. (1925) :
The fate of sugar in the animal body. I. The rate of absorp-
tion of hexoses and pentoses from the intestinal tract.
J. Biol. Chem. 66, 691-715
- Cosar, Ch. (1956) :
Etude de la toxicité aigue de la spiramycine chez la
souris et de son activité sur les infections expérimen-
tales de cet animal.
Thérapie, 11, no.2, 324
- Courtieu et al. (St. Etienne, Fr.) (1962) :
zur Staph.-Resistenz gegenüber Antibiotica (Tabelle i. Doss.)
keine weiteren Angaben
- Craig, L.C., Hausmann, W., Weisiger, J.R. (1952) :
The qualitative and quantitative amino acid content of
Bacitracin A.
J. Biol. Chem., 199, 865-871

- Craig, G.H. (1957) :
Bacitracin assay of hen muscle, liver and blood.
Commercial Solvents Corporation
- Craig, G.H. (1958) :
Egg Bacitracin Assays.
Communication faite à la Commercial Solvents Corporation.
- Grone-Münzebrock, A., Naber-Boch, G. (1964) :
Gewerbsspiegel-Untersuchungen bei klinischer Therapie
mit hohen Gaben von Penicillin G.
Med.welt, 1, 700-706
- Gsonka, G.W. and Spitzer, R.J. (1969) :
Lincomycin, non-gonococcal urethritis and Mycorlesmata.
Brit.J.Vener.Dis., 45, 52
- Gundliffe, E. (1969) :
Antibiotics and polyribosomes. II. Some effects of
Lincomycin, Spiramycin and Streptogramin A in vivo.
Biochemistry, 8, 2068
- Gunha, T.H. (1958) :
Recent developments in nutrition of swine and beef cattle.
Med.Vet.Pract.39, 15
- Cunningham, R.W. et al. (1953-54) :
Antibiot. Ann. S.60
- Daikos, G.K., Kontomichalou P., Papadoyannakis, N. et
Tourkantonis A. (1963) :
Antimicrobial Agents a Chemotherapy
Ann Arbor, Michigan, 197
- Dammers, J. (1964) :
Bericht über mit Tetracyclin und Oxytetracyclin an
Schweinen durchgeführte Untersuchungen im "Institut voor
Veevoedingsonderzoek" von Hoorn (Holland)
- Davey, R.J., Green, W.W. and Stevenson, J.W. (1955) :
The effect of Aureomycin on growth and reproduction in
swine.
J. Anim. Sci. 14, 507-512
- Davis, W., McL. Jr., and Balcom, J.H. (1969) :
Lincomycin Studies of Drug Absorption and Efficacy.
Oral Survey, Oral Medicine and Oral Pathology
St. Louis, 27, 5, 688-696
- Decaris, L.J. (1953) :
Un streptomyces lavendulae, producteur d'un nouvel anti-
biotique.
Ann. Pharm. fr. 11, 44-46

Deichmann, W.B., Bernal, E., Anderson, W.A.D., Kenlinger, N., Lande-
en, K., Mac Donald, W., Mc Mahon, R., Stebbins, R. (1964) :

The Chronic Oral Toxicity of Oxytetracycline HCl and
Tetracycline HCl in the Rat, Dog and Pig.
Ind.Med.u.Surg.33 (11), 787-806

Delnierre, G.R., Eastwood, F.W., Gream, G.E., Kingston, D.G.J.,
Sarin, P.S., Lord Todd and Williams, D.M. (1966) :

The structure of Ostreogrycin A.
Tetrahedron Letters, No.4, 369-372, Pergamon Press Ltd.

Demerec, M. (1955) :

Publ.Hlth.Rep. (Wash.) 70, 817

Demerec, M. (1957) :

Drug Resistance in Microorganism.
Ciba Foundation Symposium 47, Churchill, London 1957

Dennig, H., W.Schwoerer (1963) :

Akute Prokainvergiftung bei Anwendung von Denot-Penicillin
Dtsch.med.Wschr.88, 532-537

Derzavis, J.L., Rice, I.S., Leland, I.S. (1949) :

Topical Bacitracin therapy of pyogenic dermatoses.
J.A.M.A. 141, 191-192

Dessau, F.J. and Sisson, G. (1957) :

Aureomycin (R) Life Studies. Studies of Chlortetracycline
Hydrochloride (Food Grade) in Dogs.
Experimental Therapeutics Research Section.
Exp.Pathology and Pharmacological Research Department
E.P. 3, 194 - P.R. 3, 440

Dessau, F.J. and Sullivan, W.J. (1961) :

A two-year study of the toxicity of Chlortetracycline
Hydrochloride in Rats.
Toxicology and applied Pharmacology, 3, 654-677

Deutsch, E. (1955) :

Blutgerinnungsfaktoren
Verlag Franz Deuticke, Wien

Diemair, W. et Rödler, W. (1959-60) :

Verhalten der Antibiotica in Lebensmitteln.
I.Mitteilung: Über die quantitative Erfassung d.Antibiotika
Z.f. Lebensmittelunters.u.Forschg.111, 265-277

Diermeier, H.F. et Sparano, B.M. (1959) :

One year study in Rats.
Amer.Cyanamid Company
II. Results after 90 days of continuous drug feeding.
Exp.Therapeutics Research - Pharmac.Res.and Exp.Path.3,
5, E.P. 5; Notebook No.:Path.II.Looseleaf Notebook 61.22.
416, 1,2,3. Pharmacol.VIII Looseleaf Noteb.: Path.3,
416, 3287 C.

- Van Dijck, P. (unpublished data) :
Biological activity in muscles of chickens fed with a
ration containing Staphylomycin.
(zit.nach Virginiamycin-Dossier)
- Van Dijck, P., De Somer, P., Vanderhaeghe, H. Et. Permentier, G. (1956)
Mycologische gegevens over een Streptogramine
gelijhend bestanddeel.
Agricultura IV no.2, 195-220
- Van Dijck, P., Vanderhaeghe, H. u. De Somer, P. (1957) :
Microbiologic Study of the Components of Staphylomycin
Antib. u. Chm. 7, 625-629
- Dimmling, T., Lutzeyer, W. und Hüner, H. (1957) :
Resorption und Ausscheidung von Oxytetracyclin in Abhän-
gigkeit von der Nierenfunktion des urologisch Kranken.
Arzneimittelforsch., 7, 681
- Dimmling, T. (1959-1960) :
Antibiot. Ann., 350
- Dixon, J.M.S. (1967) :
Pneumococcus resistant to Erythromycin and Lincomycin.
Lancet, 1, 573
- Dixon, J.M.S. (1968) :
Group A Streptococcus Resistant to Erythromycin and
Lincomycin.
The Canadian Medical Association Journal 99, 1093-1094
- Document Services de Recherches des Laboratoires Roussel (1960) :
Titrage bacteriologique de l'activité antibiotique en sul-
fate de Framycetine par tonne de melange alimentaire.
- Drain, J.J. (1962) :
The Safety of ASP-250 for Swine.
(Aureomycin + Sulfamatlazin + Penicillin)
American Cyanamid Company
FD Vol. 10, 714-730 (Notebook no. P-62-20-FT)
(Notebook and File).
- Dubost, P., Ducrot, R. et Kolsky, M. (1956) :
Toxicité chronique et tolérance locale de la Spiramycine.
Thérapie, 11, 329
- Duncan, J.B.R. (1968) :
Development of Lincomycin Resistance By Staphylococci.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Ann. Arbor, Mich. American Society for Microbiology,
723-729

- Durbin, C.G., DiLorenzo J.J., Randall, W. A., Wilner, J. (1953/54) :
zit.b. Report of Cyanamid of Great Britain sept. 1968
Antibiotics Annual 428
- Duthie, J.F. (1966) :
Sensitivity of Avian Mycoplasma to Tylosin
Blanco Index, 1, 37 u.83
- Dyer, J.A. (1952) :
The gestation-lactation response of gilts fed a 17% crude
protein soybean oil meal ration to alfalfa meal, dried
corn distillers solubles and supplement containing vita-
min B 12 and antibiotics.
University of Illinois Dept.
Animal Sc. Mimeograph, 9th Annual Report to collaborators,
41
- Eagle H. and Fleischmann, R. (1948) :
Therapeutic activity of Bacitracin in rabbit syphilis
and its synergistic action with Penicilline.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and
Medicine. Vol. 68, 415-417
- Eberts, F.S., Meeks, R.C., Vliek, R.W. (1963) :
Status Report: Metabolism of Lincomycin - II. in the dog
Interoffice Memorandum, 26.sept.
(in Lincomycin-Dossier II, Ab.1 b)
- Edwards, S.J. (1961) :
Effect of Streptomycin on the growth rate and intestinal
flora (Escherichia coli) of piglets.
The Journal of Comparative Pathology and Therapeutics 71,
243-252
- Eggers, H. (1951) :
Clinical Ophthalmic experience with Bacitracin.
Ann. of Ophthalmol. 34, 1706-1708
- Eisner, H.J., Kelly, R.G. (1958) :
Concentration and persistence of Tetracycline and
Chlortetracycline on bone.
Amer.Cyanamid Comp.Pharmacol.Research IV, 932-959
- Eisner, H.J., Wulf, R.J. (1963) :
The Metabolic Fate of Chlortetracycline and some compa-
risons with other Tetracyclines.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 142, 122
- Elliott R.F., Whitehill A.R. (1957) :
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 94, 119

Elliott, R.F., Johnson, D.D., Sher, A.L. (1964) :

Effect of Chlortetracycline, Sulfamethazine and Procaine Penicillin on the performance of starting pigs.
J.Anim.Sci. 23, 154

Elliott, R.F. (1966) :

Antimicrob. Ag. Chemother. 1966
Am. Soc. Microbiol., Detroit

English, A.R., P'An, S.V., Mc.Bride, T.J., Gardocki, J.F., van Halsema G. and Wright, W.A. (1953-54) :

Tetracycline-Microbiological, Pharmacological and Clinical Evaluation.
Antibiot. Ann. 70

F.D.A. Washington (1967) :

F.D.A. approves Tissue Residue Data and reports our Files are complete with regard to approved uses of Zinc Bacitracin.
Report no.16, May 5

Feinberg, S.M. (1953) :

zit.b. W.Fronemeyer, 1957 - (s.d.) 403

Ferlinz, R. G.Huener (1960) :

Tuberk.-Arzt 14, 9-15

Février (1960) :

Action de l'erythromycine sur la croissance du porc.
Annales de zootechnie de l'I.N.R.A.

Feingold, D.S. (1963) :

Antimicrobial chemotherapeutic agents: The nature of their action and selective toxicity.
New Engl.J.Med., 269, 900-907; 957-964

Ferrando R., Theret, M. (o.J.) :

Extrait du compte rendu d'une expérience sur l'utilisation de la Soframycine seule et associée à de l'erythromycine dans l'alimentation du porc charcutier.
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Ferrando, R., Theodossiadis, C. (1960) :

The action of Oleandomycine alone or mixed with Terramycine on the growth rate of pigs.
Proceed. Ofizer European Agricultural Research Conference, Lucerne 140-144

Fewson, W.A. Fischer (1958) :

Futter und Fütterung 9, 1

Février et Francois (1960) :

Utilisation de l'erythromycine chez le porc.
Annales de zootechnie de l'I.N.R.A.

Firth (Commercial Solvents Corporation - Dr.Firth) (1967) :

Tissu residues
Test no.C.503, January 20

Francois, A.C. (1959) :

Dosage de la Soframycine (Fram.-Sulfat) dans les tissus
du poulet.
- auch . . . du porc (Francois et Février)
Document du C.M.R.Z. (Service de Biochemie) à
Jouy-en-Josas (S. et O.)

Fleckenstein, A., R.Muschawed, F.Bohlinger (1950) :

Weitere Untersuchungen über die pharmakologische Aus-
schaltung des Bezold-Jarisch-Reflexes
Naunyn - Schmiedeberg's Arch.f.exp.Path.u.Pharm.211, 132

Foreman C.F., Jacobsen N.L., Freemann,A.E. (1961) :

Effects of longtime feeding of Chlortetracycline to
dairy cattle.
J.Dairy Science 44, 141-150

v. Frey, M. (1923) :

Versuche über schmerzerregende Reize.
Z.Biol. 76, 1

Frik, J.F. (1961) :

Penicilline bepalingen in het bloed van varkens na orale
toediening van procaine penicilline.
Instituut voor Veterinaire Bacteriologie van de
Rijksuniversiteit te Utrecht.

Frye, C.R., Weiser,H.H. u. Winter, A.R. (1958) :

Influence of antibiotic feeding on the keeping quality
and antibiotic content of poultry products.
Poult.Sci. 37, 633-637

Fuchs, E. (1954) :

zit.b. W.Gronemeyer, 1957 (s.d.) 401

Gale, G.V., Abbey,A., Shor A.L. (1967) :

Disappearance of Chlortetracycline Residues from edible
tissues of animals fed Rations Containing the drug.
I. Cattle and Swine
American Cyanamid Company Princeton, New Jersey rep.

Gebauer, H. (1960) :

Zum Einfluß nutritiver Antibioticagaben an Rinder,Schweine
u.Geflügel auf die Leistungen der Nachkommenschaft.
Mitteilungen f. Tierhaltung 69

- Geddes A.M., Sleet, R.A., Murdoch, J.H. (1964) :
Lincomycin hydrochloride: Clinical and laboratory studies.
Brit.Med.J., 54o, 670-672
- De Gennes et Mathieu de Fossey (1955) :
zit.i. Drythromycin Dossier 76 / Pharmacologie (6) -
Originalarbeit nicht angegeben
XXX-e Congrès français de médecine, Alger
- Gezon et al. (1956) :
zit.b. Jawetz, E. (1956)
Antibiotic Monographs Nr.5 - Med.Eng. New York 1956
- Giesecke, D., Tiews, J. (1966) :
zit. in Tiews et Brüggemann (1966)
Über d. Bedeutung d. mikrobiellen Vormagentätigkeit f.d.
Gesamtstoffwechsel des Wiederkäuers
Vet.med.Nachrichten 2, 161
- Giovannini, M. u. Kraushaar, A. (1958) :
Die Ausscheidung verschiedener Penicilline mit dem Harn.
Arzneimittelforschung 8, 86-88
- Giovannini, M. (1962) :
in Brunner, R., Machek, G. (1962)
- Goldberg, H.S. (1959) :
Antibiotics, their chemistry and non-medical uses. D. Van
Nostrand Co., Inc., Princeton, N.J. S.P.P. Regner, 77
- Goltman, J.S. (1952) :
zit. b. W. Gronemeyer, 1957 (s.d.) 401
- Goodman and Gilman (1965) :
The pharmacological basis of therapeutics, 3rd ed., 1286
- Gordon, H.A. (1952) :
A morphological and biochemical approach. In a colloquium:
Studies on the growth effect of antibiotics in germ-free
animals, held June 4, 1952, at Lobund Institut, University
of Notre Dame, South Bend, Ind.
- Grady, J.E. (1968) :
Recent Developments in Lincomycin Research.
Int.J.Clin.Pharmacol. 1, 6, 533-538
- Grandadam (1968) :
Etudes des résidues dans les tissus de poulets nourris
avec un aliment contenant 40 ppm de Soframycine.
(Sulfate de Framycétine).
Service de Recherches Appliquées, Romainville

Grandadam (1968) :

Dosage de la Framycetine dans les tissus du porc.
Services de Recherche Appliquées, Romainville

Grashius, J. u. van Vliet, M. (1958) :

zit.b.Rembold 1965 Lit.1413
Doelmatige Varkensyolding

Grashiu, (1958) :

Die Bedenklichkeit der Anwendung von Arzneimitteln,
insbesondere der Antibiotica, in der Tierernährung.
Wien, Tierärztl.Mschr., 45, 605

Grater, W.C. (1962) :

Allergic reactions to oral antibacterials in hyperse-
sitive patients.
Annals of Allergy, 20, 480-485 u. 593-597

Grau, R. u. Jahn, W. (1956) :

Über Versuche zur Qualitätsbeurteilung von Schweinen, die
mit Penicillin gefüttert wurden.
Fleischwirtschaft 8, 20

Grau, R. (1956) :

Die Beeinflussung der Fleischqualität durch Antibiotica-
fütterung.
Fleischwirtschaft, 8, 73

Gray, J.E. (1962) :

Chronic Oral Toxicity in the Dog.
Werkversuch, Dossier II 2. (The Upjohn Co.)

Gray, J.E. (1963) : u.Highstrete J.D., Purnalis, A. :

Test: Chronal (1 year) Oral Toxicity in the Rat.
Subject: Lincomycin HCl, U-10, 149 a, Antibiotic 124 a,
lot.No.14, 121-4, Ref.5879-THP-150-1
Ref.: JEG 5905:105-115 - Date: sept.5, 1963
The Upjohn Co., - Interoffice Memorandum 289

Gray, J.E., Purnalis, A., Feenstra, E.S. (1964) :

Animal Toxicity Studies of a New Antibiotic, lincomycin
Toxicology and Applied Pharmacology 6, 476-496

Greene, R.R. u. M.W. Burrill (1940) :

Endocrinology 26, 516

Griffith, Johnstone, Smith (1953-54) :

Antibiotics annual 496-499

- Griffith, L.J., Ostrander, W.E., Mullins, C.G., Beswick, D.B. (1965) :
Drug antagonism between Lincomycin and Erythromycin.
Science, 147, 746
- Gronemeyer, W. (1957) :
C) Arzneimittelallergien, "Allergie" 1957, 408
Herausgeber: Prof. Dr. K. Hansen, Lübeck, Georg Thieme
Verlag Stuttgart, 3. Auflage
- Gross, J.M. (1955) :
Bacitracin II. Stability Characteristics.
Journ. of the American Pharm. Ass. vol. 44, no. 11
- Grove D.C. et Randall, W.A. (1955) :
Assay Methods of Antibiotics - A laboratory manual
Antibiotics Monographs no. 2
Medical Encyclopedia Inc. New York, 48
- Grynne, B. (1962) :
Results from experiments as to the stability of bacitracin in chicken faeces.
(Apothekernes Laboratorium for special preparatur).
- Gunnison, J.D., M.A. Fraher, E. Jawetz (1964) : vitro.
Persistence of Staphylococcus aureus in penicillin in
J. gen. Microbiol. 35, 335-349
- Haenel, H. Gerriets, Müller-Beuthow, W., Gassmann, B. (1960) :
Fütterungsversuche mit hohen Dosen von Tetracyclin
(Achromycin) an Hühnerküken.
Archiv f. Geflügelkunde 24, 217
- Haenel, H., E. Gerriets (1961) :
Versuche mit Aureomycin in nutritiver, therapeut. u.
überhöhter Dosierung an Hühnerküken.
Arch. Geflügelkunde 25, 179
- Häussler, A. (1963) :
Fortschritte der Diabetesforschung.
1. Symp. d. Deutschen Diabetes-Komitee, 26.-27.10.62,
Düsseldorf (S. 85) Thieme-Verlag Stuttgart
- Hall, J.H., Tindall J.P., Callaway, J.L., and Smith, J.G. (1968) :
The use of Lincomycin in dermatology.
Southern Med. J., 61, 1287
- Hamill R.L., Haney, M.E. jr., Stanner, M. and Wiley, P.F. (1961) :
Tylosin: a new antibiotic: II. Isolation, properties
and preparation of Desmycosin, a microbiologically
active degradation product.
Antibiotics and Chemotherapy VI, 328

Hanka, L.J. et al (1962) :

Lincomycin, A new Antibiotic
III. Microbial Assay
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 565-569

Hansen, J. (1964) :

Fortsatt forsøg vedrørende anvendeligheden af acetoni-
trilekstekaktionsmetoden til påvisning af antibiotika-
rester i dyriske væv.
Nord Vet.Med., 16, 551-571

Hansen, K. (1957) :

Allergie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Hansson, B., Hanngren, Å., Ullberg, S. (1966) :

Autoradiographic distribution. Studies with labelled
penicillin, streptomycin, tetracycline and cycloserine.
Proceedings of the Congress in Antibiotics held in Prague
15.-19.6.1964.
London: Butterworths

Hering, F. (1958) :

Konstitutionspflege u. Antibiotika.
Die Verwendung der Antibiotika in der Tierernährung.
Gantor, Aulendorf, 5

Harms, R.H. u. Waldroup, P.W. (1961) :

Potentiation of Terramycin.
I. Evaluation of terephthalic acid and low dietary
calcium in broiler diets.
Avian Disease 5, 183

Harnecker J., Contreras, J., Gilabert, B., u. Ubilla, V. (1965) :

Bacteriological and Clinical Studies of Lincomycin HCl
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 204-205

Heilman, F.R., Herrell, W.B., Wellman, F.E. and Geraci, J.E. (1952) :

Some laboratory and clinical observations on a new
antibiotic, Erythromycin (Ilotycin)
Proc.Staff Meet.Mayo Clinic 27, 285-304

Helander S., Bötter, L.E. (1953) :

On the distribution of Terramycin in different tissues.
Acta Med.Scand., 147, 71-75

Herr, R.R., Bergy, M.E. (1962) :

Lincomycin, A new Antibiotic
II. Isolation and Characterization
Research Laboratories, The Upjohn Company, Kalamazoo,
Michigan
Reprinted from: Antimicrobial Agents and Chemotherapy,
560-564, U.S.A.

Herrell, W.E., Heilman, W.R. (1949) :

Aureomycin: Studies on absorption, diffusion and excretion.
Proc.Staff.Meeting Mayo Clinic 24, 157-166

Herrell, W.E. (1958) :

Hazards of Antibiotic Therapy
J.A.M.A. 168, 1875

Hershberger, L.G., Shipley, E.G. and Meyer, R.K. (1953) :

Myotrophic Activity of 19-Nortestosterone and other
steroids determined by modified levator ani muscle method.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 83, 175-180

Hewitt, W.L., A.Glorig, S.N. Finegold (1958) :

zit.b.Walter et al. (1965), (Streptomycin Lit.18 a,b)
a) Antibiot.Ann.1957-58, 609
b) Transaction of the Conference on the Chemotherapy of
Tuberculosis 17, 352
Veterans Administration - A.F.

Hidy, P.H. (1968) :

Zn-Bacitracin-¹⁴C Distribution in Swine.
Commercial Solvents Corporation, Office Memorandum

Hines, L.R. (1956) :

An appraisal of the effects of long-term Chlorotetracycline
administration.
Research Division, American Cyanamid Company,
Pearl River, N.Y.
Antibiotics and Chemotherapy 6, 623-614

Hinman, A.T. et al. (1946) :

zitiert b. W.Gronemeyer, 1957 (s.d.) S.403

Hitzenberger, G. u. Spitzzy, K.H. (1957) :

Verteilung und Elimination von Phenoxymethyl-Penicillin
(Penicillin V) als Maß für seine therapeutische Wirksamkeit.
Arzneimittelforschung 7, 1

Hitzenberger, G., K.H. Spitzzy (1966) :

The distribution and elimination of high doses of sodium
penicillin G taking into account disorders of renal
elimination.
Proceedings of the Congr.on Antibiotics held in Prague
15-19.6.64: 173-178 London Butterworths

Hock, A. u. Lennert, L. (1958) :

zit.b.Rembold (1965) Lit.1176
Arch.Tierernährung 8, 194

Hoeksema P., Bannister, B., Birkenmeyer, R.D., Kagan, F., Magerlein, B.J., Mackeller F.A., Schroeder W., Slomp G., Terr R.R. (1964) :

Lincomycin
J. Amer. Chem. Soc., 86, 4223

Moigné, R., A. Krebs (1964) :

zit. b. Walter et al. (1965) (Penicilline, Lit. 145)
Schweiz. med. Wschr. 94, 610

Holloway, W.J., Kohlbaugh, R.A., Scott, H.C. (1963) :

zit. b. Walter et al. (1965) (Lincomycin, Lit. 8)
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 200

Huber G. and Neseemann, G. (1968) :

Moenomycin, an inhibitor of cell wall synthesis.
Farbwerke Hoechst A.G., Frankfurt/Main
Biochemical and Biophysical Research Communications 30, 1

Mucho, Ferdinand (o.J.) :

im Chem. Laboratorium d. Uni. Freiburg/Br.
(Abteilg. Prof. Dr. K. Wallenfels).
I. Versuche zum enzymat. Abbau von Moenomycin.
II. Einfluß des Moenomycins auf die Aktivität einiger Enzyme.
kein Jahr angegeben, Anlage 11 im Flav.-Dossier

Hvidsten H. and Homb, T (1961) :

The effect of supplementary terramycin and aureomycin at low and high levels in long-term experiments with bacon pigs.
Acta Agric. scand. 11, 121-127

Hvidsten, H. (1961) :

Effect of normal and high levels of antibiotics in successive experiments with bacon pigs in the same pigery.
Norges Landbrukshøgsk. Fødringsforsk. Beretn. no. 104, 18

Hvidsten, H. (1962) :

Effect of antibiotic supplements after use for a 14 day period in the same pig house.
Tidsskr. norske Landbruk, 69, 14-18

Hye - Knudsen, P. (1969) :

Lincomycin - Ugeskr. Læg. 131, 962-965

Inglis, J.M. u. Cook, J.K.A. (1964) :

Spiramycin in the treatment of experimental typhlocolosis in day-old chicks and turkey poults.
J. comp. Path. 74, 470-481

- Ishidate, M. Sakaguchi, T. (1955)
Pharm. Bull. 3, 147
- Jackson, B. et al. (1959) :
Six-Month Toxicity Study of Demethylchlorotetracycline (hydrochloride) in Dogs. Post-Mortem Studies.
American Cyanamid Company
Expt. Therapeutic Research. Department of Experimental Pathology, E.P. Vol. 5, 528-545
- Jacquot, R. u. Calet, C. (1955) :
zit. b. Rembold (1965) Lit. 1412
European Symposium on Antibiotics Rom,
- Jacquot, R., Calet, C. u. Rérat, A. (1955) :
zit. b. Rembold (1965) Lit. 1190
European Symposium on Antibiotics, Rom
- Jaksch, W. u. Anderscheka, K. (o.J.) :
zit. b. Rembold (1965) Lit. 172
Wiener tierärztl. Mschr. im Druck
- Janet B.G., Fraher, M.A. and Jawetz, E. (1964) :
Persistence of Staphylococcus aureus in Penicillin in vitro.
J. gen. Microbiol., 35, 335-349
- Janot, M.M., Péneau H., Hagemann, G., Vélou, P., Teillou, J. u. Bouet, G. (1954) :
Recherche de souches nouvelles de streptomyces antibiotiques
Ann. pharm. fr. 12, 440-447
- Janot, M.M., Péneau, H., Van Stolk, D., Hagemann, G., Benasse, I. (1954) :
Constitution chimique de l'antibiotique "Framycetine"
I. Etude des produits d'hydrolyse acide.
Bull. Soc. Chim., 1458-1463
- Jaksch, W. (o.J.) :
zit. nach Brunn-er et al. "Die Antibiotika" I/2, 584
- Jawetz, E. (1956) :
Polymyxin, Neomycin, Bacitracin. Antibiotics Monographs
Jawetz, No. 5 New York, (Med. Enz.)
- Jensen, A. (1967) :
Antibiotics residues in animal tissues following feeding with medicated feed.
Proceedings of the Holmenkollen Symposium 33-44
A/S Apothekernes Laboratorium Oslo, Norway

Jeschko, K. (1958) :

Fünfjährige Erfahrungen mit der Verfütterung von Aureofac⁶⁵
im Schweinezüchtbetrieb Schwerthof.
Die Verwendung der Antibiotika in der Tierernährung.
Cantor, Aulendorf, 28

Jolles, G.R. and Terlain, B.L. (1967) :

Identification and quantitative evaluation of antibiotic
residues in chickens feed on a Spiramycin diet.
D.S.Ph./D.S. An.Ford.no.11.975 GF-BT/OL
(Research Laboratories of the Société des Usines Chi-
miques Rhône-Poulenc).

Jordan, R.M. (Univ.Minnesota, St.Paul) (1961) :

Effects of Virginiamycin on suckling and fattening lambs
J.Anim.Sc.20

Josten, J.J., Allen, P.M. (1964) :

The mode of action of Lincomycin. Biochemical and Bio-
physical Research Assoc., 14, 241-244

Jukes, T.H., Williams, W.I., Stokstad, E.L.R., Wong, S.G., Cox H.R. (1952) :

Lack of growth response to antibiotics by sterile chick
embryos.
Poultry Nutrition Conference, New York

Kaemmerer, K. (1969) :

Versuch zur Prüfung d. Verträglichkeit von Zn-Nacitracin
der Firma A/S Apothekerns, Oslo/Norwegen, im Futter von
weißen Ratten.
Gutachtl.Stellungnahme zur Frage der Fertilitätsbeein-
flussung b. weißen Ratten nach obigem Vers.

Kagan, B.M., Molander, C.W., Susan Zolla, Heimlich, E.M., Wein-
berger, H.J., Busser, R. u. Liepmeks, S. (1963) :

Antibiotic sensitivity and pathogenicity of l-phase
variants of staphylococci.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 517-521

Kalich, J., Merckenschlager, M. (1957) :

Tierexperimentelle Studien über die Rotlaufpathogenese
unter Berücksichtigung d. Beifütterung von Antibiotika.
Monatshefte f. Tierheilkunde 9, 298-312

Kalich J., Merenschlager, M. (1958) :

Zur Frage des Salmonellen-Nachweises in Organen nach
Antibiotika-Therapie bzw. - Beifütterung.
Tierärztl.Umschau, 13, 324

Kampelmacher, B.H. (1967) :

Foods of animal origin as a vehicle for transmission of
drug-resistant organisms to animals and man.
Sympos."The use of drugs in animal feeds".
Nat.Acad.Sci., Washington, D.C.5./7.6.1967

Mance, B. (1965) :

Lincomycin in dermatologic practice.
Canad.Med.Assoc.J., 93, 220

Kanegis L.A., Tonelli.G., Falk,H. (1952) :

Aureomycin milk and serum concentrations in dairy cows.
J. Dairy Sci. 36, 152

Kaplan, K., Chew, W.H., Weinstein.L. (1965) :

Microbiological, pharmacological and clinical studies
of Lincomycin.
Amer.J.Med.Sci., 250, 137

Kaplan, K., Weinstein.L. (1968) :

Current Therapeutics CCX - Lincomycin
Pediatric Clin. N.Amer.15, 131

Kelly R.G. u. Buyske, D.A. (1960) :

Metabolism of tetracycline in the rat and the dog.
J.Pharmacol.Exptl.Therap. 130, 144-149

Kelly, R.G., Kanegis,L.A. (1967) :

Tissue distribution of Tetracycline and Chlortetra-
cycline in the dog.
Toxicology and applied Pharmacology 11, 1

Kessler, H.J., Naumann, P., Kempf,J. (1967) :

Lincomycin serum and bone levels in the rat.
Brit. J.Pharmacol.Chemother. 30, 627

Kiser, J.S. (1968) :

Infections Antibiotic Resistance.
17. West.Poultry Disease Conf.Univ.California,Davis,Cal.

Misiek, J.W. (1967) :

Brief recording: type 6. Pneumococcus resistant to
Erythromycin and Lincomycin.
New Engl.J.Med., 276, 852

Kissling, R. (1959) :

Über den biolog. Nachweis von Antibiotika aus Geweben.
Wiener Tierärztl.M.schrift, 46, 466-472

Knothe, H. (1964) :

zit.i.Dossier, Annexe XVIII, Soframycin
Cyberhid International Veterinary Bulletin

Knothe, H. (1966) :

Untersuchungen über die Verteilung und über Rückstände von
Tetracyclinderivaten im Gewebe und Knochen von Kaninchen unter
Berücksichtigung des Zusatzes von CTC im Kaninchenmastfutter
Zeitschr.f.Tierphys., Tierernährung u. Futtermittelkunde, 21,
263-326

Knox, R., Smith, J.T. (1962) :

Antibacterial Activity, Penicillinase Stability and
Inducing
Ability of Different Penicillins
J. Gen. Microbiol. 28, 471-479

Kohn, J., Hewitt, J.H. and Fraser, C.A. (1968) :

Group A streptococci resistant to Lincomycin.
Brit.Med.J., 1, 703

Kraushaar, A. (1962) :

5. Pharmakologie
I. Resorption, Verteilung und Ausscheidung
in Brunner R. u. Machek G. "Die Antibiotica" Bd. 1,
Teil 2, H. Carl Nürnberg

Kundratitz, R. (1952) :

zitiert bei W. Gronemeyer, 1957 (s.d.) 401

Kunin, C.M., M. Finland (1959) :

Excretion of Demethyl-Chlortetracycline into the bile.
New Engl. J. Med. 261, 1069-1071

Lambert, E.H. u. E.H. Wood (1947) :

The use of a resistance wire, strain gauge manometer to
measure intraarterial pressure.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 64, 186-190

Landagora, F.T., Rusoff, L.L., Harris jr., B., Cron, R.H. u. Bertrand,
J.E. (1956) :

Effect of Chlortetracyclin on carcass yields including
physical and chemical composition of dairy calves.
J. Anim. Sci. 15, 1269

Lauson, H.D. et al. (1939) :

Endocrinology, 24, 35

Lee, C.C., Anderson, R.C., Chen, K.K. (1953) :

Tissue Distribution of Erythromycin in Rats.
Antibiotics and Chemotherapy, 3, 920-924

Lee C.C., Anderson, R.C., Chen, K.K. (1953-54) :

Antibiotics annual 485, 192

Lehmann, A.J., Vorhes, F.A., Ramsey, I.L., Hagan, E.C., Fitzhugh, C.C.,
Schonboe, T.J., Draize, J.H., Goldenthal, E.J., D'Aunno, O.,
E.P., Umberger, E.J., Gass, C.H., Zwickey, R.E., Davis, K.J., Braun,
H.A., Nelson, A.A. and Vos, B.J. (1959) :

Appraisal of Safety of Chemicals in Foods, Drugs and
Cosmetics.
Assoc. Food Drug Officials U.S., Bur. Food and Drugs.
Texas Dept. Health, Austin, 43

- Leitner, W., Sweeney, H.M., Martin, T.F., Cohen, S. (1963) :
Induction of Staphylococcal Penicillinase by Benzylpenicillin: Effect of pH, concentration of ferrous ion and inducer, and duration of exposure of cells to inducer.
J.Bacteriol. 56, 717-727
- Lepine, P., Barski, G., Maurin, J. (1950) :
Action of Chloramycetin and of Aureomycin on normal tissue cultures.
Proc.Soc.Exper.Biol. Med. 73, 252
- Lepper, M.F. (1956) :
"Aureomycin", Antibiotics Monographs Nr.7 New York Med.Encyclop.Inc., New York
- Lerner, P.I. (1969) :
Penetration of Cephalothin and Lincomycin into the cerebrospinal fluid.
Amer.J.Med.Sci., 257, 125
- Levine P.P. and Fabricant, J. (1962) :
Effect of dipping eggs in antibiotic solutions on BPLO transmission in chickens.
Avian Diseases 6, 72-85
- Lewis Chl., Clapp, H.W., Grady, J.E. (1962) :
In Vitro and in Vivo Evaluation of Lincomycin, A New Antibiotic.
The Upjohn Company, Michigan
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 570-582
- Lewis, C. (1968) :
Antiplasmodial activity of 7-halogenated Lincomycins.
J. Parasitology, 54, 1969
- Lockhart, I.M. and Abraham, E.P. (1954) :
The amino sequence in the Bacitracin A.
Biochem.Journ. 58, 633-647
- Longacre, A.B. et R.M. Vaters (1951) :
New Orleans, Louisiana
Observation on Absorption of Bacitracin.
Surgery Gynecology and Obstetrics, 92
- Lorenz, W. (1957) :
Die Verfütterung von Aureofac^(a) vom Standpunkt der Lebensmittelkontrolle.
Intern.Symposium, Wien 15.-17.11.1956
Aulendorf: Editio Cantor

- Lucas, A., Toucas L., Laroche, M. (1956) :
Un Antibiotique doué de propriétés anticoccidiennes :
la Framycétine.
Rec. Med. Vét. Alfort, 132, 925-928
- Luther, H.G., Reynolds, W.H., Mc.Mahan, J.R., Kersey, R.C. (1953-54):
Antibiotic carryover in tissues of livestock.
Antibiot. Ann. 416-420
- Luther, H.G. (1960) :
Application of Antibiotics in cattle and sheep fattening.
Proceedings of the Pfizer European Agricultural Research
Conference, Lucerne, 171-200
- Luther, H.G. (1964) :
IV. Europ. Kongress der Futtermittelindustrie, Berlin
- Lutz, A. (1953) :
L'acide isonicotinique et son association avec le Soframycine.
C.R. hebdomadaires des séances de l'Académie de Sciences,
Paris
- Lutz, A. (1954) :
zit. i. Dossier, Annexe V (10) (Framycétine)
Bull. Acad. Nat. de Médecine 138, 1 u. 2
- Lutz, A., Hofferer, J. (1954) :
Evolution de la sensibilité aux antibiotiques usuels de
souches de colibacilles isolées de 1950-1954.
L'action de la Framycétine et de la Tetracycline (Achromycine)
Strasbourg Médical no.9
- Lutz, A., Hofferer, M.J. (1955) :
Sur les degrés de sensibilité et de résistance de bacilles
des genres proteus et providencia à quelques antibiotiques.
Revue d'Immunologie 19, 69-85
- Ma, P., Lim, M., Rodine, J.H. (1963) :
Human pharmacological studies of Lincomycin, a new anti-
biotic for gram-pos. organisms.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 183
- Maddock, H.M., Gatron, D.V., Speer, V.C., Cuff, P.W.W., Ashton R.C.
(1953) :
Concentration of CTC in Sow's Blood and Milk after oral
Administration.
Antibiotics Chemoth. 3, 1075
- Maffei, G. u. Mainardi, L. (1955) :
"Il Farmaco", Ed. Sci. 10, 197

Magnus, P. (1904) :

Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren.
I. Mitteilung
Pflügers Archiv 102, 123-151

Malin, B. (1966) :

The effects of Tylosin on the intestinal flora of pigs.
6th Interscience Conference on antibiotics and chemotherapeutic agents.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Malin, B. u. Silliker, J.H. (1966) :

Low level Tylosin and the emergence of antibiotic-resistant bacteria in humans.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
6th Interscience Conference on antibiotics and chemotherapeutic agents.

Manten, A. (1960) :

Gunstige en ongunstige combinaties van antibacteriële middelen.
Verslagen en Mededelingen betr. de Volksgezondheid no. 11, 1-3

Manten, A. (1964) :

Resistentie bij salmonella.
Verslagen en Mededelingen betreffende de Volksgezondheid no. 12, 2100-2108

Mao, J.C.H. et Tardrew, P.L. (1965) :

Demethylation of Erythromycin by rabbit tissues in vitro.
Biochemical pharmacology, 14, 1049-1058

March, B.E., Biely, J. (1967) :

A Re-Assessment of the mode of action of growth stimulating properties of Antibiotics.
Poultry Sci. 46, 831-838

Marquezy, R.A., Debray, P., Leveau, Grenier et Lenage (1955) :

Archives fr. de Pédiatrie 12, 859

Marten, G. (1964) :

Die mikrobiolog. Antibiotika-Bestimmung in Futtermitteln.
Landwirtsch. Forschg. 17, 209-219; 277-280.

Marten, G., Bronsch, K., Lüders, H. (1966) :

Deposition of Oxytetracycline in bone tissue of calves, pigs and poultry following high level Oxytetracycline feeding.
Z.f. Tierphysiolog., Tierernährung, Futtermittelkunde. 21, 131 - 194

Marten, G. (Kiel) (1967) :

Untersuchungsbefund (Private Communication)
Ba. 5305-08/66/Ri

Marten, G. (1968, 1969) :

Untersuchungsbefund (in Kiel)
Lufa - Ba/Dr.M./b vom 22.5.1968
Untersuchungsbefund Ba 3045-48/68/b vom 11.4.69

Mason, D.J., Dietz A., Deboer C. (1962) :

Lincomycin, A New Antibiotic.
I. Discovery and Biological Properties.
Research Laboratories, The Upjohn Company Kalamazoo,
Michigan
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 551-559

Mayer et al. (1953) :

zitiert b. W. Gronemeyer, (1957), s.d. (S.403)

McCall, C.E., Steigbigel, N.H., Finland, M. (1967) :

Lincomycin: activity in vitro and absorption and excretion in normal young men.
Amer.J.Med.Sci., 254, 144

Mc Cowen, Callender, M.E., Lawlis Jr., J.F. and Brandt, M.C. (1953) :

The effects of Erythromycin (Ilotycin Lilly) against certain parasitic organisms.
Am.J. of tropical med. and hygiene 2, 212-218

Mc Guire, J.M., Bunch, R.L., Anderson, R.C., Boaz, W.E., Flynn, E.M.,
Powell E.H. and Smith J.W. (1952) :

"Ilotycin", A New Antibiotic
Antibiotics and Chemotherapy 2, 281

Mc Guire, J.M., Boniece, W.S., Figgins, C.E., Hoehn, M.M., Stark, R.M.,
Westhead, J. and Wolfe, R.N. (1961) :

Tylosin: a new antibiotic:
I. Microbiological Studies
Antibiotics and Chemotherapy XI, 320, no.5

Medina, A., Fiske, N., Hejelt-Harvey, J., Brown, C.D. and Brivot, A.,
(1963) :

Absorption, diffusion, excretion of a new antibiotic,
lincomycin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 189

Meleney, W.L. et Johnson, B.A. (1953-54) :

The present status of Bacitracin available for systemic
(intramuscular) administration.
Antibiot. Ann., 251-260

Meleney, F.L. (1956) :

Bacitracin
The Practitioner , 176

Merkel, H. (1956) :

(zit.b.Gebauer, 1960)
Der Einfluß der Antibiotika bei Fütterung an Kälber
auf die spätere Spermaschaffenheit.
Fortpflanzung, Zuchtthg., u. Haustierbesamung, 6, 1

Merkenschlager, M. (1962) :

Bacitracine zinc dans l'alimentation des animaux
domestiques.
Conférence Oslo

Messersmith, R.E. (1964) :

Amer.Cyanamid Company
An Evaluation of the Safety of Chlortetracycline,
Sulfamethazine and Penicilline when Fed Continuously
to Swine for 98 Days.
Research and Development Depart.Field Development FD
12, 749-760

Messersmith, R.E., Drain,J.J. (1964) :

Continuing Studies on the Safety of Aureo S.P. - 250
Medicated Feed Premise for Swine.
Amer.Cyanamid Company
Research and Development Department Field Development
FD 12, 290-332

Messersmith, R.E., Sass,B., Berger,H., Gale,G.O. (1967) :

Safety and tissue residue evaluations in swine fed rations
containing Chlortetracycline, Sulfamethazine and Peni-
cilline.
J.Am.Vet.Med.Assoc., 151, 719

Meyer, C., Lewis,C. (1963) :

Absorption and Fate of Lincomycin in the Rat.
(Res.Labs., The Upjohn Co., Kalamazoo Michigan)
Antimicrobial Agents and Chemotherapy - Ann.Arbor Michi-
gen. American Society for Microbiology, 169-175

Meyer, F. (1968) :

Die Verwendung von Antibiotica in der Rindermast.
Der Tierzüchter, 20, 767

Meyn, A., Kalich,J., Merkschlager,M. (1960) :

Der Einfluß d. AB-Beifütterung u. der AB-Therapie auf d.
Ergebnis der bakteriolog. Fleischunters.
B.M.T.W., 73, 81

- Milch, R.A., Ball, D.P. and Tobie, J.E. (1958) :
zit.b.Buyske et al. (1960)
J.Bone Joint Surgery
40 A, 897
- Miller, J.L., Slatkin, M.V. and Johnson, B.A. (1948) :
Local use of Bacitracin
J.Invest.Derm., 10, 179
- Miller, H.W., Bernhart, G.E. (Kentucky University) (1961) :
Growth stimulants and antibacterial agents for growing
pigs
J.Anim.Sc., 20, 943
- Minieri, P.P. et al. (1953-54) :
Antibiot. Ann. 81
- Mitchel, J.R. (Commercial Solvents Corporation) (1967) :
Bacitracin assays of Hog tissues
Test no. 5, 108
- Mitchell, R.S., J.C.Bell (1958) :
Modern Chemotherapy of Tuberculosis.
Antibiotics Monographs 11. Medical Encyclopedia, New York
- Monnier, J., Bourse, R., (1967) :
Anti-Staphylococcal Activity of Lincomycin.
Chemotherapia 12, 1-11
- Moser, L.R., Conrano, B.K. (1958) :
Amer.Cyanamid Company
Aureomycine Life Studies; Ninety-day study of cooked
chlortetracycline hydrochloride (food grade) in rats.
Exp. Therap. Research Section
Exp. Pathology and Pharm. Research Departm.
P.R. 4, 730 - E.P. 4, 270
- Nachman, R., J.Javid, Krauss, S. (1962) :
Streptomycin-induced hemolytic anemia.
Arch. intern. Med. 110, 187-190
- Neff, A.W., Barbiers, A.R., Bloss, R.E. (to Bryon, H.C.) (1963) :
Lincomycin Tissue Residue Study in Chickens.
- Neff, A.W. (1966) :
Summary of Tissue Studies with Lincomycin in Poultry.
Agricultural Products Research division.
The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan

- Nelson A.A. and Radomski, J.L. (1954) :
Comparative pathological study in dogs of feeding of six
broad-spectrum antibiotics.
Antibiotics Chemoth., 4, 1174-1180
- Nelson, J. (1964) :
zit.b.Report of Cyanamid of Great Britain sept.1968
Report on Experimental Project no.94
- Newkirk, W.L. and Williams, B.J. (1970) :
Synergistische u. komplementäre Antibiose durch Neomycin
und Terramycin (OTC).
Vortrag der 17.Forschungstagung (Pfizer) in Kansas City
(Pfizer Informationen Tierproduktions 3)
- Newton, G.F. and Abraham, E.P. (1952) :
Some Properties of the Bacitracin Polypeptides.
Biochem.J., 53, 597-603
- Newton, G.F., Abraham, E.P. (1953) :
Observations on the nature of Bacitracin A.
Biochem.Journ., 53, 604-613
- Nicks, E.F. u. Barbiers, A.R. (1965) :
(to A.W.Neff)
Lincomycin Serum and Tissue Levels obtained in Week-Old
Poult Following oral (drinking water) an subcutaneous
Treatment.
Werkarbeit, II, 5
- Nicks, E.F. and Barbiers, A.R. (1965) :
(to A.W.Neff)
Lincomycin Treatment of Turkey Poult with High Levels
(4 g/gal) in Drinking Water.
Werkarbeit, II, 5
- Nicks, E.F., Barbiers, A.R., Bloss, R.E. (1965) :
(to A.W.Neff)
Lincomycin Study Using Very High Levels (2-8 g/gal) in
Drinking Water for Treatment of Chickens.
Werkarbeit, II, 5
- Nieser, K.H. (1957) :
Der Einfluß von Aureomycin und Tween 60 sowie der Vitamine
A, E und B 12 auf den Nukleinsäurestoffwechsel der Ratte.
Naturwissenschaften, 44, 117-118
- Nussbaumer, P.A. (1965) :
Contribution à l'étude des composés de la Bacitracine
par chromatographie en couche mince.
Pharmaceutica Acta Helvetiae

Oberzill, W. (1962) :

in Brunner, R. u. Machek, G. (1962) (s.d)

Official Methods of Analysis (1965) :

Tenth Edition, Washington, 256-261

Ormsbee, R.A., Parker, H., Pickens, E.G. (1955) :

The comparative effectiveness of Aureomycin, Terramycin, Chloramphenicol, Erythromycin and Thiocymetin in suppressing experimental rickettsial infections in chick embryos. Journal of infectious disease, 96, 162-167

Osken, H.J., Bos, M. (1966) :

Lincomycine, een nieuw antibioticum, vergelijking met erythromycine in enige combinatie-antibiogrammen. Ned T.Geneesk, 110, Nr.25

P'An, S.Y., Reilly, J.C., Halley, T.V., Richard, G.H., Peckick, A.H. and Pollets, H.A. (1950) :

The pharmacology of Terramycin. J.Pharm.Exp.Ther., 99, 234-244

P'An, S.Y. et al. (1950/51) :

Ann. N.Y. Acad.Sci., 53, 238

P'An, S.Y., Delahunt, C.S., Kaiser, J.A. and Bozek, E.M. (1958) :

Triacetyloleandomycin: Acute and chronic toxicity in experimental animals. Antibiotics and Chemotherapy VIII, 10, 528-534

Park, J.T. and M.Johnson (1949) :

Accumulation of labile phosphate in Staphylococcus aureus grown in the presence of Penicillin. J.Biol.Chem., 179, 585-592

Park, J.T. (1952) :

Urdine-5'-Pyrophosphate Derivatives. II. A structure common to three derivatives. J.Biol.Chem. 194, 885-895

du Pasquier (1964) :

Bordeaux (Fr.)

- zur Staph.-Resist.ges.AB - Tabelle i. Dossier
- keine weiteren Angaben

Patent Office of the United States (1961) :

Bacitracin Product and Processes utilizing Japanese compounds.
United States Patent Office patent no.2.985.533

Patzsch, H. (1954) :

zit.bei W.Gronemeyer (1957) (s.d.) 401

- Paul, R., Tchelitcheff (1957/59/60/65) :
Structure de la Spiramycine.
Bull.Soc.Chimique France : 1957, 443; 1957, 734; 1959, 1059; 1960, 150; 1965, 189; 1965, 650.
- Payne, H.G., Spencer, J.N. et Schultz, F.H. (1951) :
The oral toxicity of Bacitracin.
Antibiotics and Chemotherapy, 1, 387-391
- Pedersen, H. (1965) :
The use of concentrated extracts from tissues in the determination of penicillin and tetracyclines in slaughtered poultry to which fodders containing antibiotics have been fed.
Royal Vet. and Agric. College Denmark Yearbook 33-60
- Péneau H., Saïas, E., Pedert, M.J., Andréetti, C., (1953) :
Dosage colorimétrique de la framycétine.
Ann.Pharm.fr.11, 431 - 438
- Péneau, H., Saïas, E., Pedert, M.J., Andréetti, C., (1954) :
Dosage de la framycétine dans les milieux de culture industriels.
Ann.pharm.fr.12, 49-53
- Péneau, H., Hagemann, G., Vélou, H. et Decaris, L.J. (1954) :
zit.i.Doss., Annexe I (14) (Soframycin)
Brevet Français no.1 051 202
(Laboratoires français de chimiothérapie).
- Pensack, J.M., Baldwin, R.S., Kluss-Endorf, R.C., Craig, C.H.,
Road D.C. (1953-54) :
Antibiotics Annual, 404
- Percebois et al (1964) :
(Fancy-France)
zur Staph.-Resist.ggg.AB, Tabelle 1.Dossier
- keine weiteren Angaben -
- Peterson, E.H. (1963) :
The apparent eradication of PPLO (Mycoplasma gallisepticum) from experimental and commercial chicks by the use of antibiotics
Poultry Sci., 42, 1299
- Peyre, M., Velu, H. (1953) :
Technique simple d'étude de la morphologie du B.K. sous l'action des antibiotiques.
Ann. Inst.Pasteur, 84, 801-804

- Pindell, H.W., Cull, K.M., Doran, K.M. and Dickson, H.L. (1959) :
Absorption and excretion studies on Tetracycline.
J.Pharmacol.Exp.Ther., 125, 287-294
- Pinnert-Sindico, S. (1954) :
Une nouvelle espèce de Streptomyces ambofaciens n.sp.-
Caractères cultureux
Ann. Inst. Pasteur, 87, 702
- Pinnert-Sindico, S., Pinet, L., Preud'Homme et Casar, C. (1954/55) :
A new Antibiotic-Spiramycin.
Antibiotics Annual, 724-727
- Polidori, F. (1.Teil)}
Polidori, F. (2.Teil)} (1963) :
1.Teil: Rass.Med.Sper., 10, 405
2.Teil: " " " 10, 409
- Pollard, M., Moore, R.W., Tanami, Y., Staw, T.J. (1961) :
Texas Depts., Biol. and Med. 19, 343
- Pollard, M. and Tanami, Y. (1962) :
Effects of antibiotics on trachoma virus in tissue
cultures.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 107, 508-511
- Powell, H.M., Boniece, W.S., Pittenger, R.C., Stone, R.L. and
Culbertson (1953) :
Laboratory studies on "Ilotycin".
Antibiotics and Chemotherapy 3, 165-182
- Price, K.E. and Zolli Jr. (1959) :
Influence of Oleandomycine and Penicillin on intestinal
tract microflora of chickens.
Poultry Science 38, 873
- Price, D.J.E., O'Grady, F.W., Shooter, R.A. and Weaver, P.C. (1968) :
Trial of phenoxymethyl-penicillin, phenethicillin and
lincomycin in treatment of staphylococcal sepsis in a
casualty department.
Brit.Med.J., 3, 407
- Pulaski, E.J., Fusillo, M.V. (1955) :
Gallbladder bile concentrations of the major antibiotics
following intravenous administration.
Surg.Gynec.Obstet. 100, 571-574

- Murser, D.B., Klonfenstein T.J., Cline J.H. (1965) :
Influence of Tylosin and Aureomycin upon rumen metabolism and the microbial population.
J. Animal Sci. 24, 1039
- Radenbach, K.L. (1961) :
Chemotherapie der Tuberculose.
Chemotherapie (Basel) 2, 7-41
- Radomski, J.L., Hagen, E.C., Nelson, A., Welch, U. (1954) :
The toxicity of Bacitracin Methylen Disalicylate for Animals and Absorption Studies in Man.
Antibiotics and Chemotherapy 4, 3, 301-307
- Raica, N., Heywang, B.W., Kemmerer, A.R. (1956) :
Antibiotic concentration in eggs from hens on Chlortetracycline supplemented diets.
Poultry Sci. 35, 884-888
- Rantz L.A. u. Rantz, H.H. (1956) :
Sensitivity of Various Clinically Important Bacteria to seven Antibiotics.
Arch.intern.med., 97, 694-702
- Rauch, S., Tarab, S. (1960) :
in: Kuennerle, W.P., A.Senn, P. Rentschick, N. Goossens:
Klinik u. Therapie der Nebenwirkungen, 1191
- Regna P.D., Solomons, J.A., Murai, K., Timreck, A.E., Brundings, W.J. and Lazier, W.A. (1951) :
J. Amer. Chem. Soc., 73, 4211
- Rembold, W. (1965) :
Antibiotica in der Tierernährung.
Die Antibiotica, II - Persg. R. Brunner, G. Machek - Verlag H. Carl, Nürnberg
- Report of Cyanamid of Great Britain (sent. 1968) :
(CTC 205) "Residues"
(CTC 256) "Microbial Resistance"
- Reynolds, W.M., Warden, W.K., Luther, H.G. (1953/54) :
Antibiotics, Vit. K. and Blood Clotting Time in Poultry
Agricultural Research and Development - Dept. Chas. Pfizer and Co., Inc. Terre Haute, Indiana
Antib. Annual
- Reynolds W.M. et al. (1954-55) :
Antibiot. Ann., 504
- Riches, H.R.C. (1954) :
Streptomycin reactions. Relation to exercise.
Lancet I, 540 - 541

Ridgeway, F., Ryden, R. (1966) :

Resistance Studies of *Salmonella typhimurium* in Chicks
on a Tylosin feed
J.Comp.Path., 76, 23

Roberfroid, M. et Dumont, P. (1966) :

Absorption et métabolisme du facteur M₁ de la staphylo-
mycine, marqué au tritium (H³) ou au carbone 14 (¹⁴C)
Compt.Rend.³⁶⁰ Congr.Intern.Chimie Industri.,
Bruxelles III

Roberfroid, M. (1968) :

Contribution à l'étude de l'antibiotique Staphylo-
mycine (=Virginimycine)
Etude métabolique du facteur M₁ chez le rat.
(Pharmazeut.Dissertation)
Université catholique de Louvain - Faculté de Med., Fac.d.
Pharm., Prof.P.Dumont, Laborat.de Chimie Thérapeutique.

Robinson, H.J. (1955) :

Toxicity Studies Spiramycin
Merck Institute for Therapeutic Research

Roeser, Joanne (1968) :

Inhibition of Resistance - Facteur Transfer by Clindam-
ycin and its Analogues
Antimicrobial Agents and Chemotherapie 41-47

Rolle, G.K., Bevelander, G., Fisher, H. (1962) :

Appearance and persistence of tetracycline - induced
fluorescence in the bones of embryonic and growing chicks.
Am.J.Vet.Res., 23, 315

Rose, H.T. (1950) :

The use of Bacitracin in small animal medicin.
Journ.Amer.Vet.Ass.117, 883, 306-310

Sanders, M., Rumball, J.M., Solomon, C., Soret, H.G. and Ricci, M.S.
(1949) :

Further experiences with intravenous Aureomycin therapy.
A study of 116 cases.
J.Clin.Invest. 28, 1006-1013

Sanders E., Foster, M.T., Scott, D. (1968) :

Group A β -hemolytic streptococci resistant to Erythrom-
ycin and Lincomycin.
New Eng.J.Med., 278, 538

Sanders, E. (1969) :

Lincomycin vs. Erythromycin : a choice or an echo.
Ann.Int.Med. 70, 585

Sanders, E. (1970) :

Lincomycin: Fact, Fancy and Future.
Medical Clinics of North America 51, 5

Schmid, A., Zipf, K. (1963) :

Über d. Wirkung oraler Aureomycingaben auf d. chronische Strontiumvergiftung
Archiv exp. Path. Pharmak. 246, 85

Schariro, S. (1944) :

Exp. Med. Surg., 2, 103

Schmidt, L. (1959) :

Vorläufiger Bericht über die Wirkung von Antibiotika bei Verfütterung an Zuchtschweine.
Mitt. der Bayer. Landesanstalt für Tierzucht in Grub 7

Scholtan, W., Schmid, J. (1963) :

Die Bindung der Antibiotica an die Eiweißkörper des Serums.
2. Mitteilung: Eiweißbindung der Tetracycline und anderer Antibiotica mit Ausnahme der Penicilline.
Arzneimittelforschung 13, 288

Schoog, M., Peltzer, L. (1961) :

Zur Frage d. Sensibilisierung durch Tetracycline
Münch. Med. Wschr. 103, 1108

Schwick, (Behringwerke) (1966) :

Prüfung von Flavomycin auf Antigenität bzw. Immuno-
genität (Kaninchen; Kälber)
Behringwerke AG, Marburg/Lahn

Scudi, J.V. et Antopol, W. (1947) :

Some Pharmacological Characteristics of Bacitracin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 64, 503

Scudi, J.V., Clift, M.E. et Krueger, R.A. II (1947) :

Some Pharmacological Characteristics of Bacitracin II.
Absorption and Excretion of Bacitracin in the Dog.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 65, 9-13

Scudi, J.V., Coret, J.A., Antopol, W. III (1947) :

Some pharmacological characteristics of Bacitracin III.
Chronic toxicity studies of Commercial Bacitracin in
the dog and monkey.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66, 558-561

Sewell, R.F. (1956) :

zit. b. Hines (1956) Lit. 132
Personal communication

Sewell, R.F., Cannon, J.L. (1958) :

Reproductive performance of swine fed chlortetracycline
over several generations.
J. Anim. Sci., 17, 752

- Sewell, R.F., Carmon, J.L. (1959) :
Report antibiotic increases live pigs.
Feedstuffs 31, 4
- Shirk, R.J., Whitehill, A.R., Hines, L.R. (1956-57) :
A Degradation Product in Cooked Chlortetracycline-
treated Poultry.
Antibiotics Annual + Med. Encyclon. Inc. New York, 843
- Shirk, R.J. (1957) :
A Chlortetracycline Degradation Study with rats fed
Chlortetracycline hydrochloride.
Amer. Cyanamid Company
Nutrition and Physiology Research Section
Nutrition and Food Technology Dep. N.F.T.D. 1, 26-118
- Shor, A.L., Gale, G.O., Abbey, A., Orloski, E. (1967) :
Disappearance of Chlortetracycline Residues from Edible
Tissues of Animals: II. Chickens and Turkeys Agricultural
Division - American Cyanamid Company - Princeton, N.Jersey
- Shumard, R.F. (1965) :
Therapeutic Effectiveness of Tylosin in Experimental
Coccidian Infections in Chickens
The Journal of Parasitology 51, 2
- Siegel, H. (1956) :
Spiramycin, Histopathological Effects in Dogs and Rats
Merck Institute for Therapeutic Research
- Simoncini, F. et al. (1964) :
Riv. Zootec., Agricolt. Vet., 2, 47
- Simoncini, F. u. Nani, S. (1964) :
Nuova Veterinaria, XL, 249
- Sirots, J.H., Seltzman, A.J. (1950) :
The renal clearance and plasma protein binding of
Aureomycin in man.
J. Pharmacol. Expt. Ther. 100, 210-218
- Sizemore, J.R., Lillie, R.J., Bird, H.R. (1952) :
Influence of Aureomycin in the chick diet upon subsequent
reproductive performance of laying hens.
Poultry Sc. 31, 935
- Smith, J.W., Dyke, R.W. et Griffith, R.S. (1953) :
Absorption following oral administration of Drythromycin.
J.A.M.A., 151, 805-810

Smith, Williams, W. (1954) :

Serum levels of penicillin, dihydromycin, chloramphenicol, aureomycin and terramycin in chickens.
J.Comp.Path. 64, 225-233

Smith, H.W. u. Crabb, W.E. (1957) :

Die Wirkung andauernder Fütterung geringer Mengen Tetracycline enthaltenden Futters auf das Vorkommen drogenresistenter Kolibakt. im Kot von Küken und Ferkeln.
Die Empfindlichkeit des Kolibakt. gegen andere hemotherapeut. Mittel
Vet.Record 69, 24-30

Smith, H.W. (1965) :

Tylosin - Vet.Rec.77, 1342

De Somer , P. et Van Dijck, P. (1955) :

A Streptogramin like antibiotic
Antib. and Chem. 5, 632

De Somer, P., Van De Voorde, H. (1957) :

First Clinical Investigations with Staphylomycin in fifty cases.
Antibiot.Med.and Clin.Therap. 4, 786-794

Sorenson Jr, O.J., Fiske, R.A. Reutner, T.F., Weston, K. and Weston, J.K.V. (1957) :

Experimental toxicological studies on Oleandomycin.
Antibiot. and Chemotherapy, VII, 8, 419-424

Sous, H., Krüpe, W., Osterloh, G., Mückter, H. (1958) :

Die Mittelspektrum-Antibiotica Erythromycin, Oleandomycin, Novobiocin u. Spiramycin unter experimentellen Bedingungen.
Arzneimittelforschung 8, 386

Spector, W.S. (1957) :

Handbook of Toxicology vol.II
Philadelphia and London

Sprunt, K., Leidy, G., Redman, W. (1970) :

Cross Resistance between Lincomycin and Erythromycin in viridans Streptococci
Pediatrics, 46, 1, 84

Stephens (1953-54) :

Antibiotics annual 1953-54, 514-520

Stokstad, E.L.R. et al. (1949) :

J.Biol.Chem.180, 647

Stokstad, E.L.R., Huhtanen, C.N., Williams, W.L. u. Jukes, T.H. (1958) :

The effect of calcium levels on Aureomycin absorption
Poultry Sci. 38, 1251

- Stokstad, E.T.R., Pensach, J.M. u. Huhtanen, C.H. (1959/60) :
Antibiot. Ann. 1959/60, 879
- Strominger, J.L., Izaki, K., Matsubashi, M. and Tinper, D.J. (1967) :
Peptidoglycan transpeptidase and D-alanine carboxypeptidase: penicillin-sensitive enzymatic reactions.
Fed. Proc. 26, 9-22
- Teague, H.S. (1960) :
Proc. Univ. Maryland
- Ther, L. (1965) :
Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung.
Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart
- Théret, H. u. Quéinnec, G. (1965) :
Comparaison de l'action de la chlortétracycline et de la tétracycline comme adjuvants dans l'alimentation du porc.
Rec. Méd. Vét. 141, 17
- Théret, M. (1967) :
Recherche de résidus de Framycétine dans les tissus de veaux nourris à l'aide d'aliments antibiotiques.
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- Tiews, J. (1965) :
Zur prophylaktischen und therapeutischen Anwendung von Vit.- u. AB-Präparaten b. Geflügel.
Archiv f. Geflügelkunde 29, 205-218
- Tisch, D.E. et al. (1954-55) :
Antibiot. Ann. 668
- Truitt, G.W. (1946) :
zitiert b. W. Gronemeyer, 1957 (s.d.) 402
- Vallejo, L.C. (1958) :
Rev. Med. Vet. (Buenos Aires) 39, 23
- Vanderhaeghe, H., van Dijck, Parmentier, G. u. P. de Somer (1957) :
Isolation and Properties of the Components of Staphylomycin
Antib. and Chemotherapy 7, 11, 606-614
- Vanderhaeghe, H. et Parmentier, G. (1959) :
La structure de la Staphylomycine
Bull. Soc. Chim. Belg. 68, 716-718
- Vanderhaeghe, H. u. Parmentier, G. (1960) :
The Structure of Factor S of Staphylomycin
J. Am. Chem. Society 82, 4414-4422

Vavra, J., Sokolski, W., Lawson, J. (1963) :

Absorption and excretion of Lincomycin hydrochlorid
in human volunteers.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 176

Vestal, C.M., Beeson, W.M., Andrews, F.N., Hutchings, L.M. and
Doyle, L.P. (1952) :

The effect of aureomycin on the development and livability of newborn pigs.
Purdue University, Mimeograph AH-87

Viallier et al. (1963) :

(Lyon-France)

- zur Staph.-Resist. geg. AB
- Tabelle i. Dossier
keine weiteren Angaben

Vogel, H. (1958) :

Aurofac in der Fütterungspraxis.
Mitt.f.Tierhaltg. 46, 9

Volini, I.P. and Kadison, E.R. (1951) :

Simultaneous Bacitracin and Penicillin Therapy in
Subacute Bacterial Endocarditis.
Amer.Practitioner and Digest of Treatment, 2, 13

Vonderbank, H. (1956) :

Aureomycin und Achromycin.
Editio Cantor, Aulendorf/Württ.

De Vuyst, A. (1963) :

Bericht über mit Tetracyclin und Oxytetracyclin an
Schweinen durchgeführte Untersuchungen im Centre de
Recherches Zootechniques de l'Université à Lovenoel
(Belgien).

De Vuyst, A. (1963) :

Bericht über mit TC u. OTC an Hühnern durchgeführte
Untersuchungen im Centre de Recherches Zootechniques
de l'Université à Lovenoel (Belgien).

Wagner, J.G. u. Alway, C.D. (1964) :

Prediction of Multiple Dose Serum Levels of Lincomycin
from Single Dose Serum Levels, when Lincomycin (as the
Hydrochloride) was administered by Constant Rate
Intravenous Infusion.
Nature 201, 4924, 1101-3

Wagner, J.G., Carter, C.H., Martens, I.J. (1968) :

Serum concentrations after rectal administration of
Lincomycin-HCl.
J.Clin.Pharmacol., 8, 154

- Waldbott, G.L. (1949) :
zitiert bei W.Gronemeyer, 1957 (s.d.) 402
- Wallace, H.D. et Heines, C.E. (1956) :
A long-time study in the feeding of chlortetracycline
(aureomycin) to gestating-lactating sows.
Anim.Husbandry Mimeo 55-12
(Ref.Mitt.f.Tierhaltung, 34, 17)
- Wallach, R., et Pomerantz, N. (1951) :
Combined Antibiotic Therapy.
A.M.A. Archives of International Medicine, 88, 840-846
- Wallhauser, K.H., Pesemann, G., Prave, P., Steigler, A. (1965) :
Moenomycin, a new antibiotic
I. Fermentation and Isolation
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Copyright 1966 American Society for Microbiology
Printed in USA
- Walter, A.M., Heilmeyer, L. (1965) :
"Antibiotika-Fibel" 2. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Walter, A.M. et Heilmeyer, L. (1966) :
"Antibiotika-Fibel"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Walters, E.W., Romansky, M.J., Johnson, A.C. (1963) :
(zit.b.Kaplan et al. (1968) Lit.30
lincomycin, laboratory and clinical studies 215
Antimicrob.Agents a Chemotherapy (ed.by Silvester) 218-
- v. Wasielewski, E. Muschaweck, R., and E.Schütze (1965) :
Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/M.
Moenomycin, a new Antibiotic.
III. Biological Properties
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
Copyright 1966 American Society for Microbiology
Printed in USA
- Weinstein, L. Ehrenkranz, N.J. (1958) :
Streptomycin and Dihydrostreptomycin.
Antibiotics Monographs 10. Medical Encyclopedia, New York
- Weinstein, H.I., Welch H. (1958/1959) :
Antibiot. Ann. - Med. Encycl. Inc. New York, N.Y.
- Welch, H. (1950) :
zitiert b. Kraushaar 1962, Lit.7 CTC (183)
Absorption, excretion and distribution of Terramycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, 253-264

- Welch, H., Lewis, C.M., Weinstein, H.I., Boeckman, B.B. (1957) :
zit.b.Walter et al. (1965) Streptomycin Lit.45
Antibiot.Med.4, 800
- Welch, H., Lewis, C.M., Weinstein, H.I., Boeckman, B.B. (1958) :
Severe reactions to antibiotics - a nationwide survey
Antibiotics Annual 269-309
- Welles, Anderson, Chen (1954-55) :
Antibiotics annual 291-294
- Werner, G.E. (1963) :
"Antibiotica Codex"
Wisc.Verlagsges.Stuttgart
- White, G.J. (1965) :
La non antigénicité du Lincomycin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 389-402
- White-Stevens, R.L., Zeibel, G., Smith, F. (1956) :
- in press -
zitiert bei Mines - Lit.angabe: Nr.(89) s.d.
- Wick, W.E., Ryden, R., Duthie, I.F. (1966) :
Tylosin: Classification and properties
Vet.Rec.79, 347
- Vinther, A. u. Frolund Thomsen, V. - Dänemark (1963) :
in Tabelle zur Resistenz der Staphylokokken geg.versch.
AB. - dem Dossier beiliegend
keine weiteren Angaben
- Wong, D.T.O., Barban, S. and Ajl, S.J. (1953) :
Inhibition of respiration by Aureomycin and Terramycin.
Antibiotics and Chemotherapy 3, 607-612
- Wong, S.C., Kersey, R.C. Mc.Mahan, J.R., Reynolds, W.M., Warden,
W.K. and McGinnis, J. (1953) :
Effects of feeding Terramycin and Penicillin to laying
hens on antibiotic deposition in eggs and growth of
murine typhus rickettsiae in embryonated eggs.
Fed.Proc.12, 434
- Wood, G.E. and Alexander, A.D. (1961) :
Tylosin therapy in experimental leptospirosis.
Antibiotic and Chemotherapy 11, 592-595
- Wozniak, L.A. (1960) :
Studies on Binding of Tetracyclines by Dog and Human
Plasma
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.105, 430

Vates, J. and Schlaible, Ph.D. (Michigan St. Univ.) (1961) :

The value of Virginiamycin and certain other antibiotics in chicks and poult rations contaminated with raw or heated hen feces.

Paper presented at 50th Annual Meeting of the Poultry Science Assoc.

Zaslow, J., Hewett, T.H. and Lorry, R.W. (1950a)

The excretion and concentration of Aureomycin in the abnormal human biliary tract.

Part I - Gall Bladder

Gastroenterology 16, 475-478

Zaslow, J., Hewett, T.H. and Goldsmith, R. (1950b)

The excretion and concentration of Aureomycin in the abnormal human biliary tract.

Part II - Hepatic Bile

Gastroenterology 16, 479-483

Zimmer, P.R. and Drain, J.J. (1967 u. 68) :

ACC Report

American Cyanamid Corporation

Zintel, H.A., Na, R.A., Nichols, A.C. et Ellis, H. (1949) :

The absorption, distribution, excretion and toxicity of Bacitracin in man.

Ann.J.med.Sci., 218, 439

Zucker, A. (1964) :

Beziehungen zwischen Calciumkonzentration im Futter, Chlortetracyclin und d. Mortalitätsrate nach experimenteller Infektion mit E. tenella

Zbl.Vet.Med. B 11, 706

Nachtrag zum Literaturverzeichnis

Carcos, A.P. (1969):

Accion de la spiramicina sobre el nacimiento de pollos
hibridos parilleros y codornices japonesas.

Rev. Invest. Agropecuar 1, 6, 89, 185

Delort - Laval et al. (o.J.):

ohne Jahres- und Bibliographie-Angaben

Gerlach, H. (1968):

Probleme bei der Therapie der Gallisepticum - Myco-
plasmose des Geflügels.

Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 81, 448 - 452

Harned et al. (1948 - 1951):

ohne Bibliographie-Angaben

Kelly et al. (1963):

ohne Bibliographie-Angaben

Kuder, H.V. (1960):

ohne Bibliographie-Angaben

Lai, K.W. (1970):

Blutplasma- und Gewebespiegel von Erythromycin-Glutamat
bei Legehühnern.

Diss. Hannover, Institut f. Geflügelkrankheiten der
Tierärztlichen Hochschule Hannover

Marten (1957):

ohne Bibliographie-Angaben

Meyler (1966):

ohne Bibliographie-Angaben

Raddison (1952):

ohne Bibliographie-Angaben

Raibaud, P. (1958):

Flore intestinal

Ann. Nutrition Alimentation 12, 135

Spaulding et al. (1952):

ohne Bibliographie-Angaben

Starr und Reynolds (1951):

ohne Bibliographie-Angaben

Steffen und Bulling (1972)

Z. Bakt. I Originale Reihe A 223

Suell et al. (1956 - 1957):

ohne Bibliographie-Angaben

Lebenslauf

Am 9. Juli 1942 wurde ich, Inge Hein, als Tochter des Apothekers Helmut Hein und seiner Ehefrau Ruth, geb. Bannier, in Marienwerder/Westpreußen geboren. Meinen Vater verlor ich im März 1945 durch Kriegseinwirkung.

Von April 1949 bis März 1953 besuchte ich die Volksschulen in Wülfinghausen/Kreis Springe und Hannover. Von April 1953 bis Februar 1963 war ich Schülerin der Helene Lange - Schule in Hannover, einem neu-sprachlichen, mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium, wo ich im Februar 1963 das Abitur bestanden habe.

Ab Mai 1963 bis Februar 1965 studierte ich zunächst in Göttingen, dann in München Pädagogik. Dort wechselte ich im Mai 1965 über zur Veterinärmedizin und bestand am 17. März 1970 das tierärztliche Staatsexamen. Im September desselben Jahres erhielt ich die Approbation.

Seit Mai 1971 verwalte ich die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten an der Medizinischen Tierklinik der Universität München.

Mit der vorliegenden Arbeit begann ich bereits während des Studiums. Die Fertigstellung hat sich durch meine berufliche Tätigkeit erheblich verzögert.

